



UNIVERSIDAD  
DE  
CÓRDOBA



**Neuromodulación, impulsividad y control motor inhibitorio: un estudio mediante estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS)**

**Neuromodulation, impulsiveness and motor inhibitory control: a study via transcranial direct current stimulation (tDCS)**

**Tesis doctoral**

Presentada por **Raquel Martín Riquel**

**Directores de la tesis: Juan Antonio Moriana Elvira, Andrés Molero Chamizo, y G. Nathzidy Rivera Urbina**

**Programa de Doctorado en Ciencias Sociales y Jurídicas**

**Universidad de Córdoba**

**Córdoba, 02 de junio de 2024**

TITULO: *NEUROMODULACIÓN, IMPULSIVIDAD Y CONTROL MOTOR  
INHIBITORIO: UN ESTUDIO MEDIANTE ESTIMULACION  
TRANSCRANEAL CON CORRIENTE DIRECTA (tDCS)*

AUTOR: *Raquel Martin Riquel*

---

© Edita: UCOPress. 2024  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>  
[ucopress@uco.es](mailto:ucopress@uco.es)

---



**Departamento de Psicología**

Facultad de Ciencias de la Educación y Psicología

Universidad de Córdoba

**Neuromodulación, impulsividad y control motor inhibitorio: un estudio mediante estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS)**

**Neuromodulation, impulsiveness and motor inhibitory control: a study via transcranial direct current stimulation (tDCS)**

Tesis doctoral

Presentada por **Raquel Martín Riquel**,

Graduada en Psicología, para optar al título de

**Doctor por la Universidad de Córdoba**

**Directores de tesis: Juan Antonio Moriana Elvira, Andrés Molero Chamizo y G. Nathzidy Rivera Urbina**

**Programa de Doctorado en Ciencias Sociales y Jurídicas**

Instituto de Estudios de Posgrado

Línea de Investigación Psicosocial, Psicología Clínica y Aplicada

**Córdoba, 02 de junio de 2024**



**INFORME RAZONADO DE LAS/LOS DIRECTORAS/ES DE LA TESIS**Este documento se presentará junto con el depósito de la tesis en <https://moodle.uco.es/ctn3/>**DOCTORANDA/O**

Raquel Martín Riquel

**TÍTULO DE LA TESIS:**

Neuromodulación, impulsividad y control motor inhibitorio: un estudio mediante estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS)

**INFORME RAZONADO DE LAS/LOS DIRECTORAS/ES DE LA TESIS****(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma)**

La tesis doctoral titulada "Neuromodulación, impulsividad y control motor inhibitorio: un estudio mediante estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS)", de la Doctoranda Raquel Martín Riquel, tiene un marcado carácter multidisciplinar. En ella se analiza la neurobiología de diversos procesos cognitivos y motores, y ha requerido la dirección de expertos en distintas disciplinas científicas para la mejor consecución de los objetivos. El Doctor Juan Antonio Moriana es Psicólogo y experto en Psicología Clínica, y su participación ha sido fundamental para analizar los procesos conductuales y cognitivos abordados en la tesis doctoral. La Doctora G. Nathzidy Rivera-Urbina es experta en neuroplasticidad y estimulación cerebral no invasiva, y su amplia experiencia en este campo de conocimiento ha sido crítica en el diseño e implementación de los protocolos de estimulación cerebral realizados a lo largo del trabajo de investigación de la doctoranda. El Doctor Andrés Molero-Chamizo tiene una larga trayectoria en el ámbito de la neuromodulación y la neurociencia cognitiva, y su aportación ha sido esencial para una óptima ejecución de este proyecto de investigación. A pesar de la complejidad del proyecto de investigación de esta tesis doctoral, que integra procedimientos de neuromodulación, cognitivos y conductuales, tanto en poblaciones neurotípicas como en poblaciones vulnerables, el trabajo se ha realizado en un periodo de tiempo razonable, y se ha desarrollado conforme a los objetivos propuestos. Los resultados de esta tesis doctoral han sido difundidos en diferentes congresos y a través de distintas publicaciones. En particular, la doctoranda es autora de tres artículos científicos publicados en revistas indexadas en el JCR de la WOS derivados de su trabajo de investigación:

1. Molero-Chamizo A, Martín Riquel R, Moriana JA, Nitsche MA, Rivera-Urbina GN. Bilateral Prefrontal Cortex Anodal tDCS Effects on Self-reported Aggressiveness in Imprisoned Violent Offenders. *Neuroscience*. 2019 Jan 15;397:31-40. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.11.018. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30472431.
2. Molero-Chamizo A, Nitsche MA, Gutiérrez Lérída C, Salas Sánchez Á, Martín Riquel R, Andújar Barroso RT, Alameda Bailén JR, García Palomeque JC, Rivera-Urbina GN. Standard Non-Personalized Electric Field Modeling of Twenty Typical tDCS Electrode Configurations via the Computational Finite Element Method: Contributions and Limitations of Two Different Approaches. *Biology (Basel)*. 2021 Nov 25;10(12):1230. doi: 10.3390/biology10121230. PMID: 34943145; PMCID: PMC8698402.
3. Molero-Chamizo, A., Sánchez, M.Á.S., Riquel, R.M. et al. Regulation and Ethics of Transcranial Electrical Stimulation: A General View. *Neurophysiology* 52, 234–238 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11062-020-09875-0>

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, a 20 de mayo de 2021

Las/los directoras/es

Fde.: Juan Antonio Moriana; G. Nathzidy Rivera; Andrés Molero Chamizo



# AGRADECIMIENTOS

---

*A mis directores de tesis, Andrés Molero Chamizo, Juan Antonio Moriana Elvira y G. Nathzidy Rivera Urbina, por vuestra generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a vuestra capacidad y experiencia científica en un marco de profesionalidad, confianza y afecto, fundamentales para la concreción de este trabajo.*

*A mis padres, José Francisco Martín y Manuela Riquel, por estar siempre apoyándome y motivándome a conseguir cada cosa que me propongo. Gracias a ellos estoy hoy aquí. Gracias, papá y mamá, por escucharme, aconsejarme, comprenderme y apoyarme siempre. Sois mi ejemplo, os quiero.*

*A mis hermanos, Estefanía y José Francisco, por acompañarme y apoyarme en cada momento.*

*A mi sobrino, Hugo, que, con tan solo 5 años, durante mi desarrollo de estudio ha estado ahí recargándome las pilas con un beso y un gran abrazo. Sin él ser consciente, me llenaba de energía para seguir.*

*A mi compañero de vida, Alejandro, gracias por acompañarme este año tan intenso y lleno de sacrificios para mí. Aun viéndolo todo negro, intentaba hacerme ver que podría, que lo conseguiría. Tantas horas, días y meses, él estudiando y yo escribiendo, acompañándonos. Perdona por soportar tantos momentos de agobio, por escucharme tanto, pero gracias, gracias por estar tanto en lo malo como en lo bueno.*

*A mis amigos, gracias por intentar sacarme de mi rutina de trabajo y tesis siempre que yo podía, pocas veces para ustedes y para mí también. Gracias por estar ahí.*

*En definitiva, gracias a todos los que han estado durante el desarrollo de mi estudio, desde la recogida de datos hasta la escritura. Gracias también a ti, Raquel, porque después de tanto sacrificio, hoy estás aquí, a punto de entregarla y acabar una página más del libro de tu vida...*





# ÍNDICE



# ÍNDICE

## ABREVIATURAS

<b>1. RESUMEN</b> .....	19
<b>2. ABSTRACT</b> .....	25
<b>3. INTRODUCCIÓN</b> .....	31
3.1. Estimulación cerebral no invasiva (NIBS) .....	33
3.2. tDCS .....	35
3.2.1. Mecanismos celulares .....	38
3.2.2. Efectos corticales dependientes de la polaridad.....	41
3.2.3. Mecanismos de redes neurales .....	43
3.2.4. Efectos extra-neuronales.....	44
3.2.5. Seguridad y aspectos regulatorios de la tDCS .....	44
3.2.6. Cálculo y simulación del campo eléctrico cerebral inducido mediante tDCS.....	49
3.2.7. Utilidades y aplicaciones clínicas. Dos aspectos funcionales de la conducta humana abordados mediante tDCS: la agresividad y el tiempo de reacción motora... ..	52
3.3. Corteza Prefrontal (PFC).....	53
3.4. Corteza Motora Primaria (M1)-Corteza Parietal Posterior (PPC).....	67
<b>4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS</b> .....	71
<b>4.1. ESTUDIO 1: Efectos de anodal tDCS aplicada bilateralmente en la DLPFC sobre la agresividad autoinformada de una población con alto perfil de agresividad</b> .....	75
4.1.1. Introducción.....	77
4.1.2. Método .....	80
4.1.2.1. Participantes .....	80
4.1.2.2. Procedimiento .....	80
4.1.2.3. Medida de agresividad .....	83
4.1.2.4. Diseño .....	84
4.1.2.5. Análisis de datos .....	84
4.1.3. Resultados .....	86
4.1.4. Discusión.....	93
4.1.5. Conclusiones.....	99
<b>4.2. ESTUDIO 2: Efectos de anodal tDCS aplicada sobre la PPC en impulsividad y tiempo de reacción psicomotora</b> .....	101
4.2.1. Introducción .....	103
4.2.2. Método.....	107
4.2.2.1. Participantes .....	107
4.2.2.2. Procedimiento .....	107
4.2.2.3. Diseño .....	110

4.2.2.4. Análisis de datos .....	111
4.2.3. Resultados .....	113
4.2.4. Discusión .....	116
4.2.5. Conclusiones.....	121
<b>4.3. ESTUDIO 3: Cálculo y simulación de la intensidad y distribución de los campos eléctricos cerebrales generados a partir de las configuraciones de electrodos utilizadas en los estudios 1 y 2.....</b>	<b>123</b>
4.3.1. Introducción .....	125
4.3.2. Método.....	128
4.3.2.1. Experimento 1.....	128
4.3.2.2. Experimento 2.....	129
4.3.3. Resultados .....	131
4.3.3.1. Experimento 1.....	131
4.3.3.2. Experimento 2.....	137
4.3.4. Discusión.....	141
4.3.5. Conclusiones .....	144
<b>5. DISCUSIÓN GENERAL .....</b>	<b>145</b>
<b>6. CONCLUSIONES GENERALES .....</b>	<b>145</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>145</b>

# ABREVIATURAS



---

**A**

ACC, Corteza cingulada anterior (*Anterior cingulate cortex*)

AEMPS, Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

aiUG, Juego de ultimátum (*Ultimatum Game*)

---

**B**

BAQ, Cuestionario de agresión de Buss & Perry (1992) (*Buss and Perry Aggression Questionnaire (1992)*)

---

**C**

cTBS, Estimulación theta burst continua (*Continuous theta burst stimulation*)

---

**D**

DLPFC, Corteza prefrontal dorsolateral (*Dorsolateral prefrontal cortex*)

dmPFC, Corteza prefrontal dorsomedial (*Dorsomedial prefrontal cortex*)

---

**E**

EA, Enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer disease*)

---

**F**

FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*)

FEM, Método de elementos finitos (*Finite element method*)

fMRI, Imagen por Resonancia magnética funcional (*Functional magnetic resonance imaging*)

---

**G**

GABA, Ácido gamma-aminobutírico (*Gamma-aminobutyric acid*)

GUI, Interfaz gráfica de usuario (*Graphical user interface*)

---

**H**

HD-tDCS, tDCS de alta definición (*High definition tDCS*)



---

**I**

IFCN, Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (*International Federation of Clinical Neurophysiology*)

IFG, Circunvolución frontal inferior (*Inferior frontal gyrus*)

---

**L**

LTD, Depresión a largo plazo (*Long-term depression*)

LTP, Potenciación a largo plazo (*Long-term empowerment*)

---

**M**

M1, Corteza motora primaria (*Primary motor cortex*)

MEPs, Potenciales evocados motores (*Motor evoked potentials*)

mPFC, Corteza prefrontal medial (*Medial prefrontal cortex*)

MR, Resonancia magnética (*Magnetic resonance*)

---

**N**

NIBS, Estimulación cerebral no invasiva (*Non Invasive Brain Stimulation*)

NMDA, N- metil-D-aspartato (*N-methyl-D-aspartate*)

NSE, Enolasa específica neuronal (*Neuronal specific enolase*)

---

**O**

OFC, Corteza orbitofrontal (*Orbitofrontal cortex*)

---

**P**

PFC, Corteza Prefrontal (*Prefrontal Cortex*)

PM, Corteza premotora (*Premotor cortex*)

PPC, Corteza Parietal Posterior (*Posterior Parietal Cortex*)

---

**R**

ROI, Región de interés (*Region of interest*)

RPQ, Cuestionario de Agresión Reactiva-Proactiva (*Reactive-proactive aggression Questionnaire*)

RT, Tiempo de reacción (*Reaction time*)

rTMS, Estimulación magnética transcraneal repetitiva (*Repetitive transcranial magnetic stimulation*)

---

**S**

---

SICI/ICF, Inhibición intracortical de intervalo corto/facilitación intracortical (*Short-interval intracortical inhibition/intracortical facilitation*)

SMA, Área motora suplementaria (*Supplementary motor area*)

SOP, Paradigma de Orientación Social (*Social Orientation Paradigm*)

SRTT, Tarea de tiempo de reacción serial (*Serial reaction time task*)

---

**T**

---

tACS, Estimulación transcraneal con corriente alterna (*Transcranial alternating current stimulation*)

TAP, Paradigma de Agresión de Taylor (*Taylor aggression paradigm*)

tDCS, Estimulación transcraneal con corriente directa (*Transcranial direct current stimulation*)

TES, Cuestionario de sensaciones (*Sensations Questionnaire*)

tES, Estimulación eléctrica transcraneal (*Transcranial electrical stimulation*)

TMS, Estimulación Magnética Transcraneal (*Transcranial Magnetic Stimulation*)

tRNS, Estimulación transcraneal con ruido randomizado (*Transcranial random noise stimulation*)

---

**V**

---

vIPFC, Corteza Prefrontal Ventrolateral (*Ventrolateral Prefrontal Cortex*)

vmPFC, Corteza prefrontal ventromedial (*Ventromedial prefrontal cortex*)

VPC, Corteza prefrontal ventral (*Ventral prefrontal cortex*)



# 1.RESUMEN



Los mecanismos neurobiológicos de múltiples procesos cognitivos, conductuales y motores están siendo investigados mediante neuromodulación no invasiva, particularmente a través de estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS). El uso de esta técnica ha permitido encontrar explicaciones causales entre dos procesos cognitivos-motores cercanamente relacionados, la impulsividad propia de las conductas agresivas y el control motor inhibitorio. De acuerdo con la evidencia proporcionada mediante tDCS, las principales regiones corticales relacionadas con impulsividad y conducta agresiva han sido la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), la corteza prefrontal ventrolateral (vIPFC) y la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC). Estudios previos, mediante tDCS, han mostrado que un aumento de la actividad cortical de la DLPFC izquierda inducido mediante anodal tDCS se asocia con mayor agresividad conductual en participantes en situaciones de enojo (Hortensius et al., 2012). Por otro lado, un incremento de la actividad cortical de la DLPFC derecha se ha asociado con una reducción en agresión proactiva en hombres (Dambacher et al., 2015a). Estos resultados sugieren una diferente lateralidad de la DLPFC en el control de las diferentes dimensiones de las respuestas agresivas. El efecto de la estimulación bihemisférica de la DLPFC sobre las distintas dimensiones de agresividad no es del todo conocido, y únicamente se ha probado esta intervención en poblaciones neurotípicas sin aparentes rasgos de agresividad (Choy et al., 2018). Por tanto, el efecto de la estimulación bihemisférica de la DLPFC sobre diferentes parámetros de agresividad en poblaciones con alto perfil de agresividad no ha sido demostrado aún, y requiere un análisis sistemático. Con el objetivo de analizar, pues, la implicación de ambas DLPFCs en la percepción de agresividad se diseñó un primer estudio con población reclusa con altos niveles de agresividad e impulsividad (diferenciada en dos grupos: asesinos y no asesinos). En ambos grupos se aplicó tDCS anodal vs. sham bihemisféricamente sobre la DLPFC durante tres sesiones y se analizó su impacto sobre las cuatro dimensiones de agresividad autoinformada que evalúa el cuestionario de agresividad de Buss & Perry (1992) (BAQ). Los resultados mostraron que anodal tDCS, pero no sham tDCS, se asoció con una reducción significativa en las dimensiones de agresividad física, agresividad verbal e ira en ambos grupos de presos, y en la dimensión de hostilidad únicamente en el grupo de asesinos. No se hallaron efectos adversos graves asociados a la intervención. Estos resultados muestran que una mayor activación en ambas DLPFCs inducida

mediante tDCS resulta en una reducción en múltiples dimensiones de agresividad en grupos con diferente perfil de agresividad, con una diferencia menor en el número de dimensiones afectadas entre los diferentes grupos de presos. Una vez demostrada la utilidad de la tDCS para estudiar las relaciones causales entre la DLPFC bilateral y la impulsividad y agresividad, se diseñó un segundo estudio mediante tDCS para encontrar explicaciones mecanicistas de la implicación de una estructura de la red motora distinta a la corteza motora primaria (M1) en una conducta relacionada con la impulsividad, el control motor inhibitorio en tareas de tiempo de reacción (RT). En los procesos de control inhibitorio y en las respuestas motoras se ha descrito una red cortical implicada tanto en aprendizaje y consolidación de la memoria motora, como en ejecución motora simple y RTs. La modulación *online* mediante tDCS de la M1 mejora los RTs en tareas go/no-go (Ehsani et al., 2016). Los intervalos entre estimulación y ejecución de la tarea en procedimientos *offline* también han mostrado ser relevantes respecto a la capacidad de la tDCS para mejorar los RTs (Molero-Chamizo et al., 2018). Desde un punto de vista teórico, la modulación mediante tDCS de la excitabilidad de otras estructuras de la red motora podría igualmente influir en la ejecución motora en tareas de RT. La corteza parietal posterior (PPC) es parte de la red cortical involucrada en el aprendizaje motor y está conectada estructural y funcionalmente con M1. Sin embargo, el efecto de la estimulación sobre la PPC en la ejecución motora en tareas de control inhibitorio y de RT no ha sido analizado y puesto en relación con el efecto obtenido mediante M1 tDCS. Con el objetivo de analizar esta posible implicación de la PPC en el control inhibitorio de las respuestas motoras, así como la influencia de un intervalo de tiempo entre estimulación y ejecución (demostrada en el caso de otro nodo de la red motora, M1), se diseñó este segundo experimento. En él se aplicó tDCS anodal vs. sham sobre la PPC izquierda en una única sesión, y se evaluó el impacto de esta técnica de neuromodulación en la ejecución en una tarea simple de RT cuando se implementa un intervalo de tiempo entre estimulación y ejecución de 30 min (el cual se ha asociado con un efecto menor en el caso de la estimulación sobre M1). Este protocolo de tDCS no modificó los RTs en la ejecución de la tarea, lo cual sugiere que, bajo intervalos de tiempo de 30 min entre estimulación y ejecución motora, la modulación de la PPC no incide sobre los RTs y, por tanto, sobre el control inhibitorio de las respuestas motoras, lo cual contrasta parcialmente con lo observado en los estudios de estimulación de M1 (Molero-

Chamizo et al., 2018). No se informaron efectos adversos relacionados con la intervención, más allá de las típicas sensaciones menores y temporales en la piel bajo los electrodos. Finalmente, en un tercer estudio se analizó la especificidad espacial asociada al protocolo de estimulación empleado en los estudios 1 y 2, a través de cálculos y simulaciones de los campos eléctricos corticales inducidos en cada caso. El modelamiento de la intensidad y distribución de los campos eléctricos se analizó a la luz de los resultados conductuales obtenidos en los estudios 1 y 2, con el fin de establecer relaciones entre los efectos de la estimulación y la modulación efectiva de los objetivos corticales. Las simulaciones de los campos eléctricos asociados al protocolo de estimulación del estudio 1 mostraron que la mayor intensidad del campo eléctrico se alcanzó en la zona objetivo, la DLPFC. El campo eléctrico también se distribuyó más allá de la DLPFC en ambos hemisferios, pero con una pérdida progresiva de la intensidad. Los efectos conductuales obtenidos en el estudio 1 parecen ser, pues, compatibles con una modulación efectiva de la DLPFC bilateral. Las simulaciones de los campos eléctricos corticales asociados al protocolo de estimulación del estudio 2 mostraron que la mayor intensidad del campo eléctrico se alcanzó igualmente en la zona objetivo, la PPC izquierda. El campo eléctrico se distribuyó más allá de la PPC izquierda, lo cual es predecible dada la configuración contralateral de electrodos, pero con una marcada pérdida progresiva de la intensidad. Dado que la mayor intensidad del campo eléctrico inducido se observó, de acuerdo con el modelamiento, en la región correspondiente a la PPC izquierda, el efecto nulo hallado en el estudio 2 no parece deberse a un defecto espacial o cuantitativo del campo eléctrico inducido. Tomados en conjunto, los hallazgos de los tres experimentos permiten concluir que la aplicación de tDCS es un procedimiento seguro y efectivo para analizar la neurobiología de la agresividad y del control motor inhibitorio. Los resultados del estudio 1 son congruentes con la relación, establecida previamente mediante tDCS, entre la actividad de la DLPFC y la agresividad, si bien añaden evidencia nueva respecto al efecto específico de la estimulación bihemisférica de la DLPFC sobre diversos parámetros de agresividad en una población con alto potencial agresivo. El protocolo de estimulación utilizado en el estudio 2 no se asoció, en cambio, con un efecto funcional (una mejora en los RTs), aun cuando el modelamiento del campo eléctrico realizado en el estudio 3 mostró una evidente mayor intensidad del campo eléctrico cortical en la zona objetivo. Por tanto, el protocolo de



estimulación fue potencialmente útil para alcanzar la PPC, si bien los resultados conductuales revelan que, bajo un intervalo de tiempo de 30 min entre estimulación y ejecución, la modulación de la PPC no impacta sobre los RTs. Estos hallazgos son novedosos y clarifican las funciones diferenciales de los nodos de la red motora, en la que la PPC no parece estar implicada críticamente en el control inhibitorio de las respuestas motoras como lo está en procesos de consolidación y aprendizaje motor tardío (Grafton et al., 1998; Rivera-Urbina et al., 2022). En cambio, la M1 parece estar implicada tanto en el aprendizaje motor inicial (Grafton et al., 1995; Nitsche, Schauenburg, Lang, et al., 2003) como en el control inhibitorio de las respuestas motoras en tareas de RT (Molero-Chamizo et al., 2018). Nuevos estudios son necesarios para explorar en mayor detalle los aspectos mecanicistas de la implicación de la DLPFC en las conductas violentas en contextos de agresividad real y en determinados cuadros clínicos, y de la PPC en el control motor inhibitorio en tareas de RT y su relación funcional con M1 (Molero-Chamizo et al., 2018).

## 2. ABSTRACT



The neurobiological mechanisms underlying multiple cognitive, behavioral, and motor processes are being investigated via non-invasive neuromodulation, particularly transcranial direct current stimulation (tDCS). tDCS provides causal explanations between two closely related cognitive-motor processes, impulsivity associated with aggressive behaviors and inhibitory motor control. tDCS studies have shown three cortical regions related to impulsivity and aggressive behavior, the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), the ventrolateral prefrontal cortex (vlPFC), and the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC). Previous studies applying anodal tDCS over the left DLPFC, which is associated with increased cortical activity, have shown higher behavioral aggressiveness in individuals under anger-inducing situations (Hortensius et al., 2012). On the other hand, an increase in cortical activity of the right DLPFC by neuromodulation has been associated with reductions in proactive aggression in males (Dambacher et al., 2015a). These results suggest a different lateralization of the DLPFC in controlling different dimensions of aggressive responses. The effect of bihemispheric stimulation of the DLPFC on different aggression dimensions is uncertain and has only been tested in neurotypical populations without apparent aggressiveness traits (Choy et al., 2018). The effect of bihemispheric stimulation of the DLPFC on different aggression parameters in cohorts with high aggressiveness profiles has not yet been demonstrated, and this needs a systematic analysis. In order to analyze the implication of both DLPFCs in the perception of aggressiveness, a preliminary study was designed with a sample of inmates with high levels of aggressiveness and impulsivity (randomized into two groups: murderers and non-murderers). In both groups, anodal vs. sham bihemispheric tDCS was applied over the DLPFC during three consecutive sessions, and the impact of this intervention on the four self-reported aggressiveness dimensions assessed by the Buss & Perry Aggression Questionnaire (BAQ) was subsequently analyzed. The results showed that, in both groups of inmates, anodal but not sham, was associated with significant reductions in the dimensions of physical aggression, verbal aggression, and anger, and with significant reductions in the hostility dimension only in the murderer group. No serious adverse effects associated with the intervention were found. These results show that an increased activation in both DLPFCs induced by tDCS leads to a reduction in multiple dimensions of aggressiveness in groups with different aggression profiles, with minor differences in the number of affected dimensions between the different inmate

groups. Once the validity of tDCS for studying the causal relationships between the bilateral DLPFC and the impulsivity and aggressiveness processes was demonstrated, a second study was designed using tDCS to find mechanistic explanations for the involvement of a structure of the motor network different to the primary motor cortex (M1) in a behavior related to impulsivity, such as inhibitory motor control in reaction time (RT) tasks. In inhibitory control processes and motor responses, a cortical network involved in both motor learning and motor memory consolidation, as well as in simple motor response and RTs has been described. Online tDCS modulation of M1 improves RTs in go/no-go tasks (Ehsani et al., 2016). The specific time intervals between stimulation and task performance in offline procedures have also been shown to be relevant regarding the potential of tDCS to improve RTs (Molero-Chamizo et al., 2018). Theoretically, tDCS modulation of the excitability of other structures of the motor network could also influence motor performance in RT tasks. The posterior parietal cortex (PPC) is part of the cortical network involved in motor learning, and this region is structurally and functionally connected with M1. However, the effect of PPC stimulation on motor response in inhibitory control and RT tasks has not been analyzed and compared with the M1 tDCS. With the aim of analyzing a possible involvement of the PPC in the inhibitory control of motor responses, as well as the influence of a time interval between stimulation and performance (demonstrated in the case of another node of the motor network, M1), a second experiment was designed. In this study, anodal vs. sham tDCS was applied to the left PPC in a single session, and the impact of this neuromodulation technique on the performance was evaluated in a simple RT task under a 30-minute interval between stimulation and performance (which has been associated with a minor effect in the case of M1 stimulation). This tDCS protocol did not modify RTs which suggest that, under 30-minute intervals between stimulation and motor response, the modulation of PPC activity does not affect RTs and inhibitory control of motor responses, which partially contrasts with the results obtained via M1 stimulation (Molero-Chamizo et al., 2018). No adverse effects related to the intervention were reported, beyond typical minor and temporary sensations on the skin in contact with the electrodes. Finally, in a third study analyzed the spatial specificity associated with the stimulation protocol used in studies 1 and 2 was analyzed through calculations and simulations of the cortical electric fields induced in each case. The

modeling of the electric field intensity and distribution was analyzed in relation to the behavioral results obtained in studies 1 and 2, in order to establish relationships between the stimulation effects and the effective modulation of cortical targets. Simulations of the electric fields associated with the stimulation protocol of study 1 showed that the peak intensity of the electric field was reached in the target area, the DLPFC. The electric field also extended beyond the DLPFC in both hemispheres but with a progressive loss of intensity. Therefore, the behavioral effects observed in study 1 seem to be consistent with an effective modulation of the bilateral DLPFC. Simulations of the cortical electric fields associated with the stimulation protocol of study 2 showed that the peak intensity of the electric field was also reached in the target area, the left PPC. The electric field extended beyond the left PPC, which was expected given the contralateral electrode configuration, but it showed a marked progressive loss of intensity. Since the peak intensity of the electric field was observed, according to the modeling, in the region corresponding to the left PPC, the null effect found in study 2 does not seem to be due to a spatial or quantitative defect of the induced electric field. Overall, the findings from the three experiments indicate that the application of tDCS is a safe and effective procedure for analyzing the neurobiology of aggressiveness and inhibitory motor control. The results of study 1 are consistent with the relationship, previously established using tDCS, between DLPFC activity and aggressiveness although they provide new evidence regarding the specific effect of bihemispheric stimulation of the DLPFC on several aggression parameters in a sample with high aggressive potential. The stimulation protocol used in study 2, however, was not associated with a functional effect (measured as an improvement in RTs), despite the fact that the electric field modeling performed in study 3 showed a clear peak intensity of the cortical electric field in the target area. Therefore, the stimulation protocol was potentially useful for reaching the PPC, although the behavioral results reveal that, under a 30-minute interval between stimulation and motor response, PPC modulation does not impact RTs. These findings provide new evidence and clarify the differential functions of nodes of the motor network, in which the PPC does not seem to be critically involved in the inhibitory control of motor responses but in late motor learning and consolidation processes (Grafton et al., 1998; Rivera-Urbina et al., 2022). Instead, M1 is apparently involved in both initial motor learning (Grafton et al., 1995; Nitsche, Schauenburg, Lang, et al., 2003) and the

inhibitory control of motor responses in RT tasks (Molero-Chamizo et al., 2018). Further studies are necessary to provide mechanistic explanations of the involvement of the DLPFC in violent behaviors within contexts of real aggression and in some clinical conditions, and evidence of the function of the PPC in inhibitory motor control in RT tasks and its functional relationship with M1 (Molero-Chamizo et al., 2018).

## **3. INTRODUCCIÓN**

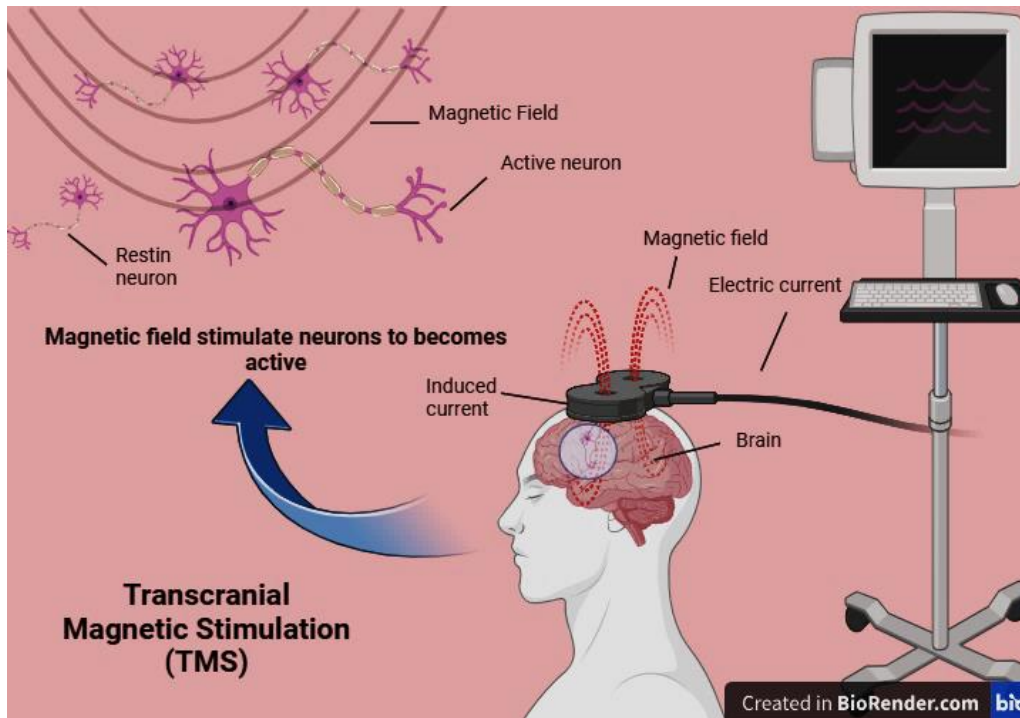




### 3.1. Estimulación cerebral no invasiva (NIBS)

Han transcurrido 29 años desde la publicación del primer informe avalado por la *International Federation of Clinical Neurophysiology* (IFCN, por sus iniciales en inglés) sobre "Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application" (Estimulación eléctrica y magnética no invasiva del cerebro, la médula y las raíces espinales: principios básicos y procedimientos para la aplicación clínica rutinaria) (Rossini et al., 1994).

Los primeros procedimientos de neuroestimulación eléctrica consistían en aplicar estímulos eléctricos de alto voltaje a través de electrodos en el cuero cabelludo. Mediante estos procedimientos, gran parte de la corriente eléctrica se propaga por el cuero cabelludo entre los electrodos, pero parte de los campos eléctricos alcanza el cerebro y recluta la actividad de algunas neuronas. Este método, del que fueron pioneros Merton & Morton (1980), se conoce como estimulación eléctrica transcraneal (tES) (Rossini et al., 2015). La tES permitió disponer por primera vez de una técnica neurofisiológica para el estudio de la excitabilidad y las propiedades de propagación de los impulsos eléctricos a lo largo de las fibras del sistema nervioso central en voluntarios sanos y sin alteraciones en el sistema nervioso. Posteriormente, se describió el advenimiento de la técnica de Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) (Figura 1), introducida por Barker et al. (1985), que no requería la aplicación de corriente eléctrica de alto voltaje directamente en el cuero cabelludo de los participantes (Rossini et al., 2015). La TMS consiste en un capacitor de corrientes eléctricas de alta intensidad, que, por medio de una bobina de conducción, genera campos magnéticos transversales con intensidad suficiente para atravesar el cuero cabelludo e inducir corrientes eléctricas en las células corticales, considerándose, así, un método de estimulación eléctrica celular mediante inducción electromagnética (Pascual Leone & Tormos Muñoz, 2008).



**Figura 1. Método de Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) y efectos corticales** (imagen creada mediante la herramienta de acceso libre BioRender).

Ambos procedimientos (estimulación eléctrica y magnética) han derivado en técnicas de estimulación y neuromodulación no invasiva más sofisticadas, fundamentadas en distintas versiones. Una de las técnicas de estimulación cerebral no invasiva (NIBS, abreviatura en inglés utilizada para significar Non-invasive Brain Stimulation) más utilizada actualmente en investigación y en la práctica clínica es la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS). Mediante corrientes eléctricas, la aplicación transcraneal de estimulación altera la excitabilidad de las células corticales y modula procesos psicológicos-emocionales y motores, y permite igualmente intervenir para tratar diversos síntomas clínicos en enfermedades neurológicas y psiquiátricas (Stagg et al., 2018). Otra técnica de tES utilizada actualmente es la estimulación transcraneal con corriente alterna (tACS). En esta técnica se aplican corrientes eléctricas alternas sinusoidales sobre la superficie del cuero cabelludo que cubre la zona cortical objetivo (Elyamany et al., 2021). Este procedimiento altera las oscilaciones cerebrales y tiene el potencial de sincronizar y desincronizar la actividad eléctrica cerebral en curso al rango de las frecuencias de estimulación, modulando así la actividad cerebral. La estimulación transcraneal con ruido randomizado (tRNS) es otro procedimiento de tES en el que se aplica corriente eléctrica con polaridad aleatoria entre dos electrodos y a

distintas frecuencias, y que tiene igualmente potencial para modular las funciones cerebrales (Battaglini et al., 2020).

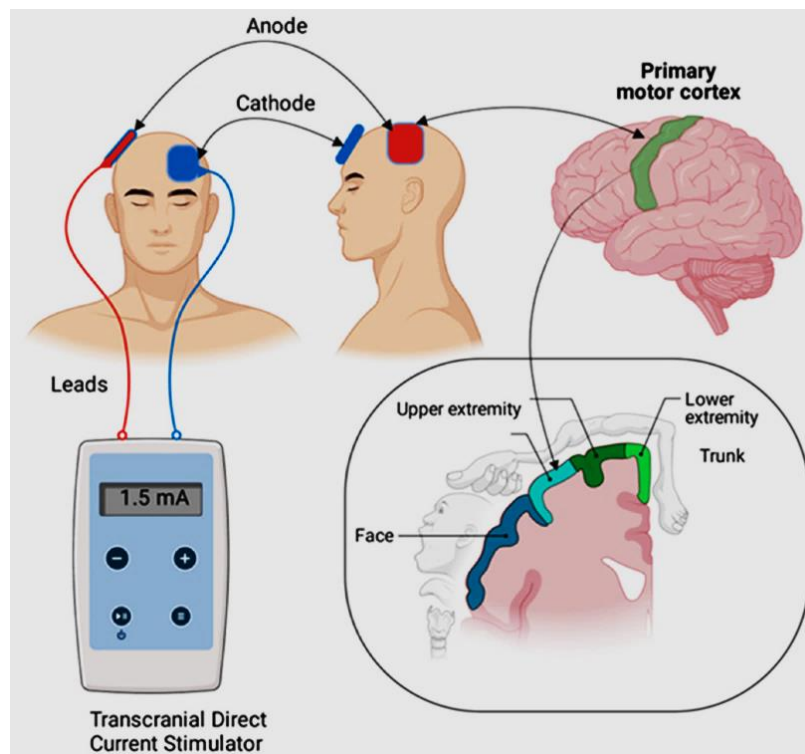
### 3.2. tDCS

Las técnicas de NIBS se han consolidado como herramientas de investigación en Neurociencia (Yavari et al., 2018) y en la práctica clínica (Lefaucheur et al., 2017). Estas técnicas alteran la excitabilidad cortical e inducen neuromodulación a través de corrientes eléctricas o campos magnéticos (principalmente, aunque también a través de ultrasonidos de alta frecuencia) aplicados sobre el cráneo. Estos métodos no invasivos permiten en humanos, entre otras utilidades, la exploración funcional del encéfalo, así como la intervención terapéutica en diversas enfermedades psiquiátricas y neurológicas. Las alteraciones en la neuroplasticidad y la excitabilidad cortical son factores fisiopatológicos determinantes en muchas enfermedades neuropsiquiátricas, los cuales pueden ser modificados mediante NIBS (Lefaucheur et al., 2017).

A diferencia de otras herramientas de NIBS, como la TMS, la aplicación de tDCS no induce directamente potenciales de acción ni activación cortical, sino que sus acciones se asocian a cambios en el umbral de excitación cortical mediante la modulación subumbral del potencial de las membranas neuronales (Nitsche & Paulus, 2000). Se han descrito protocolos específicos de estimulación que promueven cambios duraderos en la excitabilidad y la actividad cortical, es decir, que promueven plasticidad sináptica en la forma de potenciación a largo plazo (LTP) y depresión a largo plazo (LTD) (Malenka, 1994; Stagg et al., 2018).

El método de tDCS utiliza una corriente continua suministrada a bajas intensidades que transcurre a través de dos o más electrodos de carbono cubiertos con esponjas empapadas en suero que facilitan la conductancia eléctrica a través del cuero cabelludo. Esta corriente eléctrica se propaga por el tejido cerebral desde el electrodo positivo (ánodo) al negativo (cátodo) (Nitsche & Paulus, 2000; Reed & Cohen Kadosh, 2018) (Figura 2). Este flujo unidireccional de electricidad modula así la excitabilidad cortical a través de procesos de despolarización (bajo la región cortical del electrodo positivo) e hiperpolarización (bajo el electrodo negativo) de membrana (Nitsche & Paulus, 2000). De este modo, la excitabilidad aumenta en la zona cortical bajo el electrodo positivo (ánodo) (Boros et al., 2008) y disminuye en la región bajo el electrodo negativo (cátodo)

(Ardolino et al., 2005). Este efecto dependiente de la polaridad se ha demostrado particularmente en la corteza motora primaria (M1) al observarse un aumento en la amplitud de los potenciales evocados motores (MEPs) en la región bajo el ánodo y una disminución en la amplitud de los MEPs en la región cortical bajo el cátodo (Paulus, 2011). El procedimiento incluye así al menos un electrodo positivo y un electrodo negativo, aunque la utilización de varios electrodos de retorno suele proporcionar una mayor focalidad del campo eléctrico inducido (Bikson et al., 2016). El efecto de la polaridad sobre la excitabilidad puede variar en función de la actividad basal cerebral y los parámetros críticos de estimulación, como la intensidad, la densidad de corriente, y la duración de la estimulación (Batsikadze et al., 2013; Fresnoza et al., 2014; Liebetanz et al., 2006). El campo eléctrico inducido mediante tDCS en la corteza cerebral es de baja intensidad (subumbral), pero con suficiente magnitud para modificar las potenciales transmembrana neuronales y modular así la excitabilidad a través de mecanismos de despolarización e hiperpolarización (Bikson et al., 2004). La colocación de electrodos tDCS sobre el cuero cabelludo se sirve del sistema internacional electroencefalográfico (EEG) 10-20 para localizar la zona cortical objetivo. En algunas configuraciones tDCS, el electrodo de retorno se ha posicionado en una localización extracefálica. Este montaje de electrodos puede facilitar la interpretación de los efectos de la estimulación sobre la región cortical de interés, al limitar la inducción de campos eléctricos en zonas corticales no objetivo, y puede servir también para incrementar la distancia entre los electrodos, lo cual potencialmente facilita el flujo de corriente a través del cerebro (Miranda et al., 2006).



**Figura 2. Representación del procedimiento de estimulación transcranial con corriente directa (tDCS) anodal aplicada sobre la corteza motora primaria (M1) izquierda (imagen frontal) y derecha (imagen lateral) (imagen adaptada de Kashoo et al. (2022)).**

Los cambios en la excitabilidad cortical inducidos por tDCS dependen, además de la duración de la intervención, de la densidad de corriente, que es el resultado de aplicar una determinada intensidad de corriente a través de un determinado tamaño de electrodo. Los electrodos tDCS más frecuentemente utilizados tienen un tamaño entre 25 y 35 cm<sup>2</sup> (5 × 5 cm, y 5 × 7 cm, respectivamente) (Utz et al., 2010). Los efectos fisiológicos y funcionales de la tDCS no siempre siguen un patrón lineal con respecto a la intensidad o duración de la estimulación (Paulus et al., 2013). Los efectos fisiológicos de la tDCS pueden prolongarse más allá del periodo de estimulación, incluso 90 minutos después de finalizada la estimulación, en el caso de la M1 (Nitsche & Paulus, 2001). Esta prolongación de los efectos fisiológicos depende de los parámetros de estimulación mencionados: duración de la estimulación (y número de sesiones acumuladas), intensidad de la corriente, y tamaño de los electrodos (Price et al., 2015). Así pues, la duración de la estimulación es uno de los factores críticos que determinan los efectos

fisiológicos y funcionales de la estimulación. Se ha observado, incluso, que la duración de la estimulación puede incidir en el efecto de la polaridad. En particular, en un estudio se observó que la aplicación de estimulación anodal durante 26 minutos en M1 se asoció con un efecto inhibitorio inicial de la excitabilidad cortical, y un subsiguiente efecto excitador (Monte-Silva et al., 2013). En la literatura científica, los periodos de estimulación más frecuentemente utilizados incluyen rangos entre 15-30 min, con intensidades de estimulación entre 0.5 mA y 4 mA, siendo 2 mA la intensidad más frecuente (Bikson et al., 2009; Iyer et al., 2005).

En los últimos años se ha introducido la aplicación de tDCS de alta definición (HD-tDCS), mediante el uso de múltiples electrodos circulares de pequeño tamaño, en una configuración denominada en lengua inglesa «ring electrodes» (electrodos en anillo) (Villamar et al., 2013). Habitualmente se emplean cinco electrodos circulares; uno de ellos queda posicionado sobre la zona objetivo o target (bien el ánodo o el cátodo, dependiendo de la polaridad a inducir), rodeado de cuatro electrodos de retorno (DaSilva et al., 2015). Se ha demostrado que esta configuración de electrodos en anillo mejora la focalidad espacial y también reduce las limitaciones observadas con el uso de electrodos de carbono rectangulares convencionales cubiertos con esponjas empapadas en suero, en los que la mayor densidad de corriente se concentra a lo largo de los bordes de menor longitud (Miranda et al., 2006).

Las anteriormente descritas propiedades fisiológicas de la tDCS permiten utilizar esta técnica para modular la excitabilidad cortical. Esta capacidad permite estudiar las relaciones entre la actividad cortical y las funciones cerebrales, a través de una variedad de dominios cognitivos, motores, sociales y afectivos (Filmer et al., 2014).

### 3.2.1. Mecanismos celulares

Las técnicas de neuroimagen hacen posible establecer relaciones en tiempo real entre la actividad cerebral y determinadas respuestas funcionales, pero no permiten identificar la contribución causal de las áreas de estudio en las funciones analizadas. En cambio, mediante NIBS, la modulación de la excitabilidad y la actividad cortical contingente con la realización de una tarea permite explicaciones causales y mecanicistas de las funciones analizadas. Desde un punto de vista terapéutico, la modulación de procesos fisiopatológicos cerebrales es susceptible de inducir mejoras

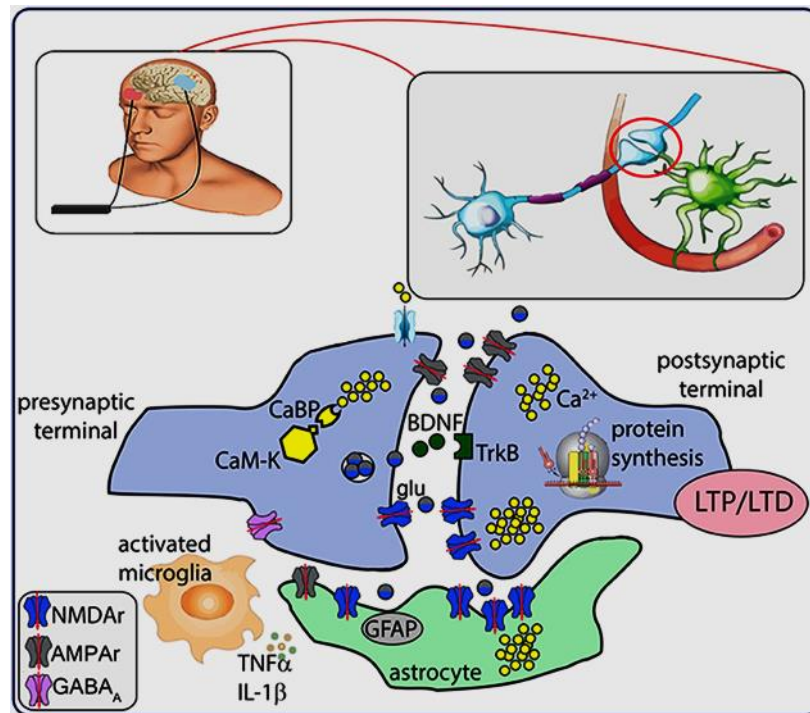
en los procesos psicológicos dependientes de la actividad cortical (Flöel, 2014; Kuo et al., 2014; Kuo & Nitsche, 2012).

Por otro lado, con las intensidades de estimulación convencionales, existen evidencias de que la magnitud del campo eléctrico cerebral inducido mediante tDCS es suficiente para producir una modulación significativa de la excitabilidad de redes corticales (Evans et al., 2020; Seo & Jun, 2019; Zaghi et al., 2010). Como se verá con más detalle en la siguiente sección, los cambios subumbral en la excitabilidad celular inducidos mediante tDCS son potenciados a nivel de red cortical, debido a distintos mecanismos neurales que incrementan la intensidad y la distribución de los campos eléctricos inducidos en la corteza cerebral. La duración de la estimulación también es un factor determinante en este mecanismo de potenciación de los campos eléctricos, dado que una estimulación de corta duración (varios segundos) es suficiente para inducir cambios en la excitabilidad neuronal durante un periodo de tiempo que no va más allá de la duración de la estimulación, pero probablemente no tiene impacto en la potenciación a nivel de red (Nitsche & Paulus, 2000; Priori et al., 1998). Una estimulación de varios minutos induce, por el contrario, cambios en la excitabilidad neuronal y en la activación de redes que pueden permanecer durante una hora o más, con potencial así para promover plasticidad cerebral (Nitsche, Fricke, Henschke, et al., 2003; Nitsche & Paulus, 2001; Priori, 2003) de tipo LTD y LTP mediante la activación de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y la apertura de canales de calcio asociados a estos receptores en las células postsinápticas (He et al., 2020; Y.-Z. Huang et al., 2017) (Figura 3).

Desde un punto de vista celular, la plasticidad sináptica dependiente de calcio en las sinapsis glutamatérgicas parece desempeñar un papel clave en el potencial de la tDCS para inducir neuroplasticidad a largo plazo. Así, por ejemplo, se ha descrito que el bloqueo de los receptores glutamatérgicos de NMDA disminuye los efectos fisiológicos sobre la excitabilidad cortical dependientes de la tDCS (Liebetanz et al., 2002; Nitsche, Fricke, Henschke, et al., 2003). Además, la aplicación de tDCS puede reducir la biodisponibilidad sináptica del ácido gamma-aminobutírico (GABA), independientemente de la polaridad de la estimulación (Stagg et al., 2009), lo cual



condiciona la propia plasticidad sináptica glutamatergica debido a la estrecha relación que existe entre los dos sistemas de neurotransmisión (Figura 3).



**Figura 3. Representación de los mecanismos farmacológicos y sinápticos asociados a la técnica de estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS).** La liberación de glutamato desde los terminales presinápticos activa los receptores AMPA/NMDA, induce un aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y la activación de enzimas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$ , tales como la CaM-K, y modula la liberación de BDNF y su interacción con el receptor TrkB, mecanismo este responsable de una cascada de eventos intracelulares que conducen a la síntesis de nuevas proteínas. La estimulación eléctrica también modula la activación de los astrocitos y la respuesta neuroinflamatoria. En conjunto, estos mecanismos se asocian con la inducción de LTP/LTD. AMPA, ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; AMPAR, receptor de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro;  $\text{Ca}^{2+}$ BP, proteínas de unión a  $\text{Ca}^{2+}$ ; CaM-K  $\text{Ca}^{2+}$ , calcio calmodulina quinasa; GABA-A, receptor A del ácido gamma aminobutírico; GFAP, proteína ácida fibrilar glial; glu, glutamato; IL-1 $\beta$ , interleucina-1 beta; LTP/LTD, potenciación/depresión a largo plazo; NMDA, N-metil-D-aspartato; NMDAR, receptor de N-metil-D-aspartato; TrkB, receptor B de tirosina quinasa; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (imagen adaptada de Korai et al. (2021)).

### 3.2.2. Efectos corticales dependientes de la polaridad

Como se ha mencionado anteriormente, en una configuración convencional de electrodos dirigida a la M1, el ánodo aumenta la excitabilidad cortical (despolariza la membrana), y el cátodo induce hiperpolarización en las células corticales de la región bajo el electrodo (Nitsche & Paulus, 2000, 2001). Esta modulación de la excitabilidad cortical dualista puede entenderse a partir de teorías, como la "doctrina somática", explicativas de los mecanismos de acción de la tDCS (Jackson et al., 2016). La doctrina somática asume que la corriente eléctrica transcurre por el ánodo (inyección de cationes), alcanza el tejido cerebral, y se proyecta hacia el electrodo negativo. Debido a la orientación celular con respecto a los campos eléctricos inducidos, el resultado es una despolarización celular en la región bajo el ánodo. El flujo de corriente iniciado en el ánodo acaba proyectándose hacia el cátodo a través del tejido neural, lo cual induce despolarización de las dendritas apicales (acumulación de cargas negativas en la superficie externa de la membrana) e hiperpolarización de la membrana del soma neuronal y de los axones, debido a la orientación de las células corticales bajo el cátodo con respecto a la propagación del campo eléctrico en el parénquima cerebral (Lefaucheur & Wendling, 2019).

Para entender los efectos corticales de la estimulación dependientes de la polaridad también ha de considerarse el hecho de que los axones son sustancialmente más sensibles a la estimulación eléctrica que el soma y las dendritas, debido a sus propiedades de membrana (Nowak & Bullier, 1998). Así, la polarización de los terminales axonales inducida por la aplicación de tDCS a una intensidad de 1 mA es de dos a tres veces mayor que la de los somas (Modolo et al., 2018; Reato et al., 2010). La estimulación eléctrica, además, es más efectiva para promover cambios en la excitabilidad de terminaciones axonales distantes, incluso en grupos axonales con distintas proyecciones y en ramificaciones colaterales (Silva et al., 2008). En la corteza sensoriomotora, la estimulación catodal tiende a inhibir las fibras perpendiculares a las capas corticales (Manola et al., 2007). La estimulación anodal en esta área cortical de la red motora tiende, por el contrario, a excitar las fibras perpendiculares a la superficie cortical (Lefaucheur & Wendling, 2019). En consecuencia, el efecto de la polaridad de los electrodos tDCS sobre la excitabilidad cortical no depende exclusivamente de la

orientación celular con respecto al campo eléctrico, sino también de la proyección y el trayecto de los axones intracorticales y subcorticales.

Considerando estos dos fenómenos mediados por el campo eléctrico inducido, el efecto neural de las corrientes directas puede así depender de dos mecanismos diferenciados; la modulación somática y la modulación axonal. Ambos mecanismos pueden explicar algunos de los efectos fisiológicos asociados a la aplicación de tDCS. Así, por ejemplo, una corriente continua administrada a través del cátodo puede aumentar la excitabilidad de la membrana cuando se aplica transcutáneamente sobre un nervio motor periférico, aun cuando se ha observado que la excitabilidad cortical disminuye cuando se aplica tDCS catodal sobre el área correspondiente a la corteza motora (Ardolino et al., 2005; Nitsche & Paulus, 2000). Esta aparente divergencia de efectos puede explicarse por los mecanismos diferenciales anteriormente descritos, de modo que un aumento en la excitabilidad de membrana mediante catodal tDCS puede deberse a la despolarización de los axones que discurren tangencialmente en la zona de alcance del cátodo (modulación axonal). En cambio, la disminución de la excitabilidad cortical consecuente a la aplicación de catodal tDCS puede deberse a la inducción de hiperpolarización del soma dependiente de la orientación celular con respecto al campo eléctrico generado ("doctrina somática") (Lefaucheur & Wendling, 2019). Asimismo, otros mecanismos complejos pueden estar involucrados en la heterogeneidad de efectos corticales asociados a la tDCS. La "doctrina somática" asume que los flujos de corriente entre electrodos son radiales a la superficie cortical, pero no considera los posibles efectos sobre las corrientes eléctricas tangenciales. No obstante, las corrientes tangenciales son relevantes para entender el efecto de la estimulación de acuerdo con la orientación axonal, la cual, por otro lado, varía sustancialmente a lo largo de los pliegues corticales (circunvoluciones/surcos) (Lefaucheur & Wendling, 2019).

Por otro lado, los efectos dependientes de la polaridad no son tan evidentes en otras regiones corticales distintas a la corteza sensoriomotora. El efecto dependiente de la polaridad demostrado en la red motora (Nitsche & Paulus, 2000) no es consistente en otras áreas corticales, como la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), en la que la estimulación anodal o catodal no se asocia consistentemente con aumentos o disminuciones de la excitabilidad celular, respectivamente (Das et al., 2016). En

definitiva, los efectos dependientes de la polaridad parecen depender de la interacción de varios factores independientes: (i) la orientación de las células, axones y proyecciones con respecto a la superficie cortical; (ii) la organización de las redes corticales con respecto a la distribución del campo eléctrico inducido (B. R. Foerster et al., 2015). A estos dos factores mediadores de los efectos de la tDCS habría que añadir, asimismo, la influencia de la singularidad anatómica y fisiológica de determinadas neuropatologías, así como las potenciales interferencias o potenciaciones inducidas químicamente a través de terapias neurofarmacológicas. Además de estos efectos corticales asociados a la polaridad de la estimulación, la aplicación de tDCS ha mostrado tener potencial para alcanzar circuitos cerebrales remotos al target de estimulación, modulando diversos parámetros de actividad de regiones corticales distantes, tal y como se ha observado en estudios clínicos (B. R. Foerster et al., 2015) y experimentales (Rivera-Urbina et al., 2015).

La relevancia funcional de los efectos corticales anteriormente expuestos se debe al potencial de éstos para modular determinadas funciones cerebrales, particularmente las respuestas motoras y aquellos procesos altamente sensibles a la excitabilidad cortical (Chase et al., 2020; Fregni et al., 2021). Si bien los estudios del impacto de la tDCS en los sistemas sensoriomotores proporcionan sólidas evidencias sobre los mecanismos fisiológicos de la red motora, los resultados de los estudios sobre el impacto de la tDCS en procesos psicológicos complejos, incluidos los dominios cognitivos, no son tan concluyentes (Filmer, et al., 2014; Santarnecchi et al., 2015).

### 3.2.3. Mecanismos de redes neurales

Mediante la modulación del potencial de membrana, la aplicación de tDCS puede interactuar con varias características endógenas de redes neurales, como la dinámica de los canales iónicos, la velocidad de activación de redes, la sincronización de los picos en las oscilaciones cerebrales, el potencial oscilatorio y el poder espectral cortical, la transmisión sináptica, y los potenciales evocados por estímulos externos (Jackson et al., 2016; Molaei-Ardekani et al., 2013). Otros posibles mecanismos de acción neural de la tDCS no son directamente dependientes de la transmisión sináptica, y algunos de ellos podrían también contribuir a los efectos fisiológicos duraderos de su aplicación (Ardolino et al., 2005).

Aunque el impacto del campo eléctrico inducido mediante tDCS puede ser celularmente subumbral, la amplificación proporcionada por los mecanismos de acoplamiento con los campos eléctricos endógenos locales de las fibras nerviosas (denominados acoplamiento por transmisión efáptica), así como el disparo continuo activo de redes de neuronas, parece aumentar el impacto de la corriente eléctrica administrada hasta alcanzar el umbral de eficiencia potencial a nivel de red (Modolo et al., 2018). Este incremento en la intensidad del campo eléctrico inducido puede acabar interfiriendo con la conectividad funcional, la sincronización de redes, y las actividades oscilatorias en varias redes corticales y subcorticales (Lefaucheur et al., 2017).

#### 3.2.4. Efectos extra-neuronales

Dado que los tejidos biológicos y las células que los componen son sensibles a los campos eléctricos que los alcanzan, puede argumentarse que la aplicación de tDCS provoca igualmente cambios en estructuras y sistemas neurales del cerebro más allá de las redes neuronales (Ruohonen & Karhu, 2012). Estos efectos extra-neuronales podrían contribuir, en teoría, a algunas de las acciones terapéuticas de la tDCS. En pacientes con enfermedades cerebrales, además del daño neuronal, pueden existir otros procesos patológicos importantes en el microambiente celular, como aquellos que promueven cambios inflamatorios e inmunitarios. Las posibles alteraciones en los procesos inmunitarios del sistema nervioso no solo se han descrito en algunas enfermedades neuroinflamatorias, como la esclerosis múltiple, sino que existen evidencias de procesos inflamatorios en el sistema nervioso central en varias condiciones neuropsiquiátricas, como por ejemplo en la progresión de la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer (EA) (Heneka et al., 2015), o en la depresión (Perrin & Pariante, 2020), entre otras. Así pues, la aplicación de tDCS podría influir en varios de estos procesos neuropatológicos y mecanismos inmunitarios e inflamatorios en el sistema nervioso central, más allá de la alteración subumbral en la excitabilidad neuronal, y contribuir así a sus efectos terapéuticos en diversas patologías cerebrales (Lefaucheur et al., 2017).

#### 3.2.5. Seguridad y aspectos regulatorios de la tDCS

La tDCS es la variante de las técnicas de tES más utilizada, y los efectos neurofisiológicos y funcionales de esta técnica están comenzando a ser conocidos

(Giordano et al., 2017; Kuo & Nitsche, 2012; Nitsche & Paulus, 2000, 2001, 2011; Stagg & Nitsche, 2011).

Estudios en humanos que evalúan parámetros de daño neuronal, como por ejemplo a través del biomarcador enolasa específica neuronal (NSE), y diversos métodos funcionales, como la imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) (Nitsche et al., 2004) y el EEG, así como los resultados de diversas pruebas neuropsicológicas (Iyer et al., 2005; Tadini et al., 2011), proporcionan evidencias de la seguridad del empleo de la tDCS, bajo los parámetros convencionales de estimulación. Algunos estudios han evaluado la posibilidad de registrar eventos adversos graves derivados de esta técnica. Así, por ejemplo, en un estudio del año 2017 se reportó que en más de 18.000 sesiones de estimulación llevadas a cabo en participantes sanos, pacientes neurológicos y pacientes psiquiátricos no se detectaron efectos adversos graves (Antal et al., 2017).

La variante multicanal de la tDCS que emplea configuraciones de electrodos en anillo, conocida como HD-tDCS, (Berryhill & Martin, 2018; Bikson et al., 2016; Dong et al., 2020; Fregni et al., 2005) permite obtener una mayor focalidad de estimulación en el estudio de las funciones cognitivas en humanos sanos, pero los parámetros de seguridad son similares a los descritos con el uso convencional de la tDCS. Por otra parte, en varias condiciones clínicas, el empleo de tDCS ha mostrado de manera consistente inducir en todo caso efectos secundarios mínimos, siendo los más frecuentes picor, enrojecimiento y hormigueo en la piel bajo el lugar de aplicación, y cefalea leve transitoria, tanto en adultos (Lefaucheur et al., 2017; Nitsche et al., 2009) como en niños (Rivera-Urbina et al., 2017). En varios estudios se revisaron retrospectivamente los efectos adversos de la aplicación de tDCS descritos en 209 experimentos, y los efectos más frecuentemente reportados fueron picazón (grupo tDCS activo frente a simulado: 39.3%-32.9%), hormigueo (22.2%-18.3%), dolor de cabeza (14.8%-16.2%), malestar general (10.4%-13.4%) y sensación de ardor (8.7%-10%), ninguno de los cuales fue significativamente más frecuente en el grupo de tDCS activo que en el grupo de tDCS simulado (Brunoni, Amadera, et al., 2011; Brunoni, Valiengo, et al., 2011; Shiozawa et al., 2013). Lesiones cutáneas persistentes fueron raramente reportadas (Brunoni, Amadera, et al., 2011; Brunoni, Valiengo, et al., 2011; Shiozawa et al., 2013). Algunos autores han descrito dermatitis de contacto de frecuencia anecdótica inducida por

electrodos como una afectación cutánea genérica (Riedel et al., 2012). Varios factores causales de tales alteraciones cutáneas han sido propuestos en aquellos infrecuentes casos, incluida la posición de los electrodos en la cabeza (la colocación frontal se asocia con una mayor probabilidad de afectación, debido a la curvatura y la ausencia de cabello) (Caulfield & George, 2022), el tamaño de los electrodos (Turi et al., 2014), afecciones cutáneas previas (Frank et al., 2010; Palm et al., 2008), y predisposición alérgica, entre otros (Palm et al., 2014; J. Wang et al., 2015).

La posibilidad de inducir efectos cognitivos no esperados asociados al empleo de tDCS también ha sido analizada. En general, los resultados indican mejoras transitorias o deficiencias en el rendimiento como principales efectos cognitivos no esperados (Antal, Nitsche, Kincses, et al., 2004; Antal, Nitsche, Kruse, et al., 2004; Iyer et al., 2005; Kuo et al., 2008; Nitsche, Schauenburg, Lang, et al., 2003; Tadini et al., 2011). Se han reportado, asimismo, casos infrecuentes de manía e hipomanía en ensayos clínicos en los que se utilizó tDCS para tratar síntomas de depresión unipolar y bipolar, si bien estos efectos adversos no pudieron atribuirse con certidumbre al procedimiento de estimulación dado que la mayoría de los pacientes recibieron tDCS en combinación con su medicación habitual (Arul-Anandam et al., 2010; Baccaro et al., 2010; Brunoni et al., 2013; Brunoni, Valiengo, et al., 2011; Gálvez et al., 2011; Pereira Junior et al., 2015). Se necesitan estudios sistemáticos para identificar los parámetros de estimulación (densidad de corriente, posición y localización de electrodos, duración de la estimulación y número de sesiones) con mayor influencia en la incidencia de eventos cognitivos y emocionales adversos (Matsumoto & Ugawa, 2017).

La seguridad en los procedimientos de tES convencionales se establece a partir de intensidades inferiores a 4 mA, con un máximo de 60 min de duración por sesión, y con el uso de electrodos rectangulares cuyo tamaño oscila frecuentemente entre 25 cm<sup>2</sup> y 35 cm<sup>2</sup> (5 × 5 cm y 5 × 7 cm, respectivamente) (Utz et al., 2010). El tamaño del electrodo y la intensidad de corriente determinan finalmente la densidad de corriente administrada: a mayor tamaño del electrodo, con igual intensidad de corriente, la densidad es menor (Antal et al., 2017). Los electrodos circulares utilizados en las configuraciones en anillo del procedimiento HD-tDCS (con radios no superiores a 1 cm) requieren, no obstante, un ajuste en la intensidad de estimulación para adaptar la

densidad de corriente a estos parámetros de seguridad, dada su menor superficie de contacto (Alam et al., 2016). Los estudios en modelos con animales de experimentación indican que la lesión cerebral podría predecirse a densidades de corriente de 6.3 a 13 A/m<sup>2</sup>, que están en un orden de magnitud de densidad muy por encima de las densidades de corriente administradas mediante tDCS en humanos, y que se asocian con medidas muy por encima de la magnitud de los campos eléctricos predichos mediante los modelos de simulación y cálculo actuales en los estudios convencionales de tDCS (Bikson et al., 2016) (véase, por ejemplo, el estudio 3).

Según recomendaciones basadas en evidencias, la aplicación de tDCS se asocia con un riesgo mínimo cuando ésta tiene lugar bajo estos parámetros de estimulación estándares. Este riesgo mínimo se ha definido como la ausencia de eventos adversos graves, y por el hecho de que los efectos adversos hallados, tales como el enrojecimiento de la piel, son leves y de corta duración, así como por la falta de evidencia de potencial daño cerebral. La eficacia clínica (Lefaucheur et al., 2017) y la elevada seguridad (Nitsche, Nitsche, Klein, et al., 2003; Nitsche & Paulus, 2001; Woods et al., 2016) de la tDCS hacen de ésta una herramienta valiosa para explorar y modular las funciones cerebrales. Su potencial terapéutico para tratar síntomas neurológicos y psiquiátricos está siendo igualmente investigado en numerosos estudios clínicos (Brunoni et al., 2012; Molero-Chamizo et al., 2020; Nitsche & Paulus, 2015; Poreisz et al., 2007; Shin et al., 2015). A pesar de los datos y evidencias obtenidos en estudios básicos y clínicos acerca de la significativa eficacia y seguridad de la tDCS, los criterios de regulación sobre su uso clínico no están consensuados en la comunidad científica (Fregni et al., 2015). Aunque las técnicas de tES se consideran métodos de estimulación cerebral eléctrica no invasivos, y existe consenso científico sobre la seguridad y potencial eficacia de su aplicación estándar (Fregni et al., 2015; Woods et al., 2016), el uso excesivo e inadecuado de estas técnicas requiere el desarrollo de restricciones regulatorias basadas en la evidencia (Molero-Chamizo et al., 2020).

A diferencia de otros procedimientos de NIBS legalmente regulados y aprobados, cuya seguridad está respaldada por evidencia científica sólida (como la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS), o la TMS de pulso único o doble) (Paulus et al., 2008; Rossini et al., 2015), no existe actualmente una regulación internacional bien



establecida sobre el uso clínico o de investigación de las técnicas de tES (Antal et al., 2017; Wexler, 2016). En consecuencia, el número de publicaciones relativas al desarrollo de una normativa internacional sobre el uso de estas técnicas de neuromodulación eléctrica transcutánea es escaso. En los EE. UU. existen regulaciones gubernamentales respecto al uso de dispositivos médicos, fundamentalmente dependientes de la *Food and Drug Administration* (Administración de Alimentos y Medicamentos, FDA), y la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Wexler, 2015). Aunque el uso de las técnicas de tES, y particularmente de la tDCS, no está regulado aún por estas administraciones estadounidenses, las características de uso y aplicación de los dispositivos de tES podrían encajar, desde un punto de vista teórico, en este ámbito de regulación (Fregni et al., 2015; Maslen et al., 2014).

Al margen de esta limitación en la regulación internacional relativa a las aplicaciones de las técnicas de tES, el uso de éstas, incluida la tDCS, en investigación y en la práctica clínica está sujeto a las evaluaciones y autorizaciones de comités de ética de investigación especializados, que supervisan la buena práctica de su uso a través de la inclusión de consentimientos informados, criterios de inclusión y exclusión relativos a la muestra, descripción detallada del procedimiento de intervención, protocolo de actuación a lo largo del estudio y en caso de incidencias sobrevenidas, adherencia a las especificaciones de uso del fabricante de los dispositivos, adecuación de la población de estudio, análisis de la relación riesgos-beneficios, así como la consideración de valorar intervenciones alternativas con eficacia potencialmente equivalente para la condición investigada (Borrione & Brunoni, 2017). La utilización de dispositivos tDCS en Europa requiere que éstos incluyan especificaciones de seguridad del fabricante, protocolos y parámetros de estimulación ajustados a las especificaciones de uso del fabricante y que hayan sido publicados previamente, una correcta selección de pacientes o participantes a través de criterios de inclusión y exclusión bien definidos, un tamaño apropiado de la muestra, así como la capacidad de los participantes voluntarios de comprender y consentir explícitamente la intervención ofrecida. En la mayoría de los países, la autorización de estudios tES requiere la intervención de un comité de ética de investigación que evalúa la adecuación del protocolo y del estudio a la Declaración de

Helsinki sobre investigaciones médicas en seres humanos, a los principios básicos de bioética, y a la legislación nacional y local (Borrione & Brunoni, 2017).

Respecto a las características de las muestras de estudio, la seguridad de la tDCS también ha sido demostrada en poblaciones más vulnerables, como niños, personas mayores, y mujeres embarazadas (Antal et al., 2017). Los paradigmas de uso estándar de tDCS han demostrado igualmente ser seguros y bien tolerados en estas poblaciones, y se consideran en la comunidad científica como protocolos no invasivos y de riesgo mínimo (Zewdie et al., 2020). En España no existe una legislación específica relativa al uso de las técnicas de neuromodulación, ni en investigación ni en el ámbito de la práctica clínica. No obstante, las principales técnicas de neuromodulación, esencialmente TMS y tDCS, se están utilizando con regularidad en nuestro país, y cada vez con mayor frecuencia, tanto en investigación básica como en la clínica, ajustándose simplemente, como toda investigación, a principios básicos y éticos fundamentales. Aunque no existe una regulación específica sobre la inclusión de estas técnicas en ensayos clínicos, los comités de ética nacionales suelen referirse a la normativa de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) para considerar las técnicas de neuromodulación como producto sanitario (Real Decreto 192/2023), y, por tanto, han de estar sujetas en su evaluación a las restricciones generales establecidas por esta agencia para todo dispositivo de uso médico-sanitario.

### 3.2.6. Cálculo y simulación del campo eléctrico cerebral inducido mediante tDCS

Una limitación encontrada en los estudios con tDCS es la alta variabilidad de resultados (Mikkonen et al., 2020; Wiethoff et al., 2014), tanto individual como entre estudios, una característica que comparte con otras técnicas de NIBS. La variabilidad en los efectos de esta técnica depende de múltiples factores, tanto anatómicos, como fisiológicos y funcionales, pero fundamentalmente depende de las características de las tareas y medidas de resultados utilizadas, así como de los parámetros de estimulación y protocolos utilizados (Ridding & Ziemann, 2010). Una aproximación para controlar estas limitaciones es mediante el cálculo y simulación de los campos eléctricos inducidos en el cerebro mediante tDCS. Esta información sobre la intensidad y la distribución de los campos eléctricos en el cerebro, y la simulación de la propagación de la corriente y la

direccionalidad de los campos eléctricos resultantes de configuraciones específicas de electrodos tDCS y de intensidades de corriente aplicadas, ha demostrado ser útil para optimizar las dosis y configuraciones de electrodos en estudios que evalúan el efecto conductual y clínico de la tDCS (Molero-Chamizo et al., 2021).

El modelado del campo eléctrico utiliza imágenes obtenidas mediante resonancia magnética (MR) para construir modelos de cabeza anatómicamente realistas que sirven para calcular y simular el campo eléctrico inducido mediante técnicas de NIBS, incluida la tDCS. Estos cálculos pueden ser útiles como una referencia para optimizar y personalizar los parámetros de estimulación y los protocolos, y reducir así la variabilidad interindividual e intraindividual en investigación básica y en ensayos clínicos (Bhalerao et al., 2021). La magnitud, distribución y características del campo eléctrico inducido en el cerebro a través de la aplicación de tES dependen críticamente de la configuración de electrodos utilizada y de los parámetros específicos de estimulación. Un enfoque para calcular los parámetros de estos campos eléctricos es el método computacional de elementos finitos. Este método permite simular la propagación de la corriente y la fuerza del campo eléctrico de acuerdo con la configuración de electrodos y los parámetros de estimulación utilizados (Molero-Chamizo et al., 2021). El cálculo de los campos eléctricos puede realizarse utilizando modelos estándares de cabeza, o bien se pueden utilizar escáneres cerebrales individuales del participante que recibirá la estimulación, lo cual permite individualizar y optimizar la simulación.

Existen múltiples herramientas de modelado del flujo de corriente basadas en modelos de cabeza humana estándar. Dos de estas herramientas son el programa SimNIBS 3.1.2 (Saturnino, Siebner, et al., 2019) y el programa COMETS v.2.0 (Lee et al., 2017). El programa informático SimNIBS 3.1.2 se basa en un método de cálculo de elementos finitos que incluye imágenes por MR ponderadas en T1 y T2 (Nielsen et al., 2018; Windhoff et al., 2013) y que permite el cálculo de las intensidades del campo eléctrico dirigido (campo E normal a la superficie cortical, cuantificado en V/m) y de su distribución cerebral (Saturnino et al., 2015). Las simulaciones se realizan a través de una interfaz gráfica de usuario (GUI) que proporciona una vista interactiva del modelo de cabeza. Este modelo permite seleccionar fácilmente parámetros como las posiciones de los electrodos en la cabeza, de acuerdo con el sistema internacional EEG 10-10, las

formas y los tamaños de los electrodos, la intensidad de la corriente administrada a través de cada electrodo, y su respectiva polaridad. La conductividad de los tejidos biológicos implicados en la simulación se calcula a partir de sus propiedades anisotrópicas. SimNIBS proporciona interfaces MATLAB y Python para ejecutar las simulaciones (Saturnino, Puonti, et al., 2019). Por otra parte, el programa informático COMETS v.2.0 también permite una configuración discrecional de los mismos parámetros de estimulación, es decir, el tamaño y la forma de los electrodos, la intensidad de corriente y la polaridad de cada electrodo, así como sus respectivas posiciones en el modelo de cabeza generado. Este programa utiliza igualmente el método de elementos finitos (FEM), pero se sirve de un modelo de cabeza diferente (Lee et al., 2017) que incluye cuatro capas de tejido y medios biológicos. La segmentación de tejido en COMETS v.2.0 se basa igualmente en datos de imagen por MR, y la dirección calculada del campo eléctrico es normal a la orientación de la superficie (campo E normal a la superficie cortical, cuantificado en V/m) (Lee et al., 2017; Ramaraju et al., 2018). En contraste con su anterior versión, COMETS v.2.0 puede generar simulaciones de almohadillas de electrodos hexaédricas, de tipo esponja, cuyos tamaños y ángulos se pueden ajustar libremente. Para estimar el potencial eléctrico inducido y la intensidad del campo eléctrico cerebral, COMETS v.2.0 utiliza un software adicional, el ISO2MESH (Qianqian Fang & Boas, 2009), que genera mallas tetraédricas de superficie para cuatro capas de tejido biológico (cuero cabelludo, límite externo del cráneo, límite interno del cráneo y superficie cortical), con conductividades predeterminadas, a partir de imágenes por MR. A diferencia del programa SimNIBS 2.1, la ejecución de COMETS v.2.0 requiere la utilización paralela de la herramienta MATLAB para el cálculo de los parámetros del campo eléctrico inducido. Los valores del campo eléctrico calculado se escalan de acuerdo con una razón entre la corriente potencialmente inyectada en el área objetivo y la corriente inyectada a través del electrodo (Im et al., 2012; Lee et al., 2017). Por lo tanto, las diferencias entre ambos paquetes de software de modelado se basan en los datos de imagen por MR predeterminados, los valores de conductividad empleados y los tejidos biológicos incluidos en la simulación, así como en la herramienta computacional para el cálculo del algoritmo. Ambos enfoques comparten, no obstante, el FEM para el cálculo matemático de las propiedades del campo eléctrico inducido, así como la configuración discrecional de los parámetros de estimulación (tamaño, forma,

y posición de cada electrodo de acuerdo con su polaridad, e intensidad de la corriente) (Molero-Chamizo et al., 2021).

Para la validación de estas simulaciones del campo eléctrico inducido, las predicciones del modelado computacional han sido comparadas con mediciones empíricas en algunos estudios (Opitz et al., 2018), incluidos los registros intracraneales *in vivo* del campo eléctrico inducido mediante tDCS (Chhatbar et al., 2018; Y. Huang et al., 2017) y los estudios de neuroimagen (Jog et al., 2016). Las mediciones intracraneales han demostrado la importancia de la configuración de electrodos, particularmente la posición y localización de electrodos (Opitz et al., 2018), los parámetros de estimulación y la precisión de los valores de conductividad tisular incluidos en las simulaciones (Y. Huang et al., 2017), respecto a la validez de la estimación del campo eléctrico.

Si bien estos cálculos son una referencia valiosa para guiar los protocolos tDCS y optimizar y personalizar la estimulación, la validación empírica física y fisiológica de los campos eléctricos predichos, incluida la transferencia de estas predicciones a los efectos funcionales y fisiológicos de la tDCS (Y. Huang et al., 2017; A. Liu et al., 2018), requiere una investigación más sistemática. Actualmente, la utilidad de ambos softwares, SimNIBS y COMETS, radica esencialmente en obtener estimaciones basadas en simulaciones de la intensidad y la distribución del campo eléctrico inducido mediante la estimulación de áreas concretas y bajo determinados parámetros de estimulación y específicas configuraciones de electrodos. En estudios conductuales en los que se trata de explorar el efecto de la estimulación en determinadas tareas y ejecuciones, la simulación del campo eléctrico es valiosa para obtener un cálculo previo del flujo de corriente que se inducirá en el cerebro de los participantes y correlacionarlo con los efectos conductuales obtenidos.

### 3.2.7. Utilidades y aplicaciones clínicas. Dos aspectos funcionales de la conducta humana abordados mediante tDCS: la agresividad y el tiempo de reacción motora.

La Federación Internacional de Neurofisiología Clínica encargó a un grupo de expertos europeos recopilar conocimientos sobre el estado del arte del uso terapéutico de la tDCS a partir de estudios clínicos publicados hasta septiembre de 2016,

principalmente respecto al dolor, Enfermedad de Parkinson, otros trastornos del movimiento, accidente cerebrovascular, afasia post-accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, epilepsia, trastornos de la conciencia, EA, tinnitus, depresión, esquizofrenia, y ansia por consumir (craving)/adicción (Lefaucheur et al., 2017). Estos expertos encontraron diferentes niveles de eficacia de la tDCS en función de la condición clínica analizada. De este modo, observaron una mayor eficacia en casos de fibromialgia (Fregni et al., 2006), episodios depresivos (Boggio et al., 2008) y adicción (Klauss et al., 2014), y una eficacia menor en el caso de dolor neuropático crónico (Fregni et al., 2006). Sus conclusiones apuntan a la necesidad de nuevos estudios a gran escala para dilucidar el impacto neuronal de la tDCS y, en su caso, los efectos conductuales asociados (Lefaucheur et al., 2017).

En investigación básica, numerosas áreas cerebrales y funciones han sido estudiadas mediante tDCS (Begemann et al., 2020; Lefaucheur et al., 2017). No obstante, dos dominios de la conducta humana son especialmente relevantes para la neurociencia y la neuropsicología, y en los que tanto la neurobiología subyacente como el potencial de la tDCS para modificarla necesitan ser explorados sistemáticamente. Estas funciones son las respuestas agresivas e impulsivas, y el control inhibitorio en tareas de tiempo de reacción (RT). Regiones corticales prefrontales están relacionadas con los comportamientos agresivos e impulsividad. Por otro lado, los tiempos de reacción motora e impulsividad o control inhibitorio motor dependen de una compleja red motora cerebral en la que la función de algunas áreas necesita aún ser dilucidada, como por ejemplo la corteza parietal posterior (PPC). Estas regiones y sus funciones serán abordadas en las siguientes secciones.

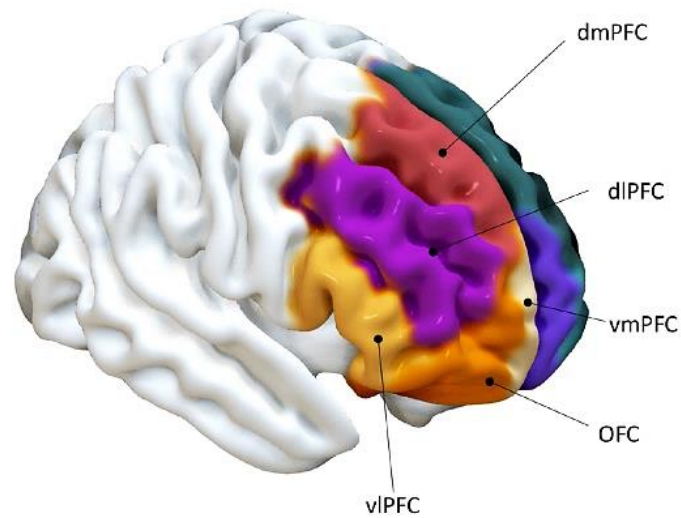
### 3.3. Corteza Prefrontal (PFC)

La red cortical prefrontal es determinante para la correcta integración de estímulos y la regulación de respuestas relacionadas con la agresividad, y es funcional y anatómicamente crucial para el control de las regiones subcorticales involucradas en el procesamiento de estímulos amenazantes (Berkman, 2017; Kelley et al., 2015; Meyer & Bucci, 2016). Diversos estudios han revelado una alteración en la anatomía, fisiología y/o actividad de la corteza prefrontal (PFC), especialmente en la región dorsolateral y en áreas orbitofrontales y mediales, en poblaciones recluidas por comisión de delitos con

agresividad y conductas violentas (Dolan et al., 2002; Kiehl et al., 2006; Raine et al., 1998, 2000; Raine & Yang, 2006; Yang et al., 2005).

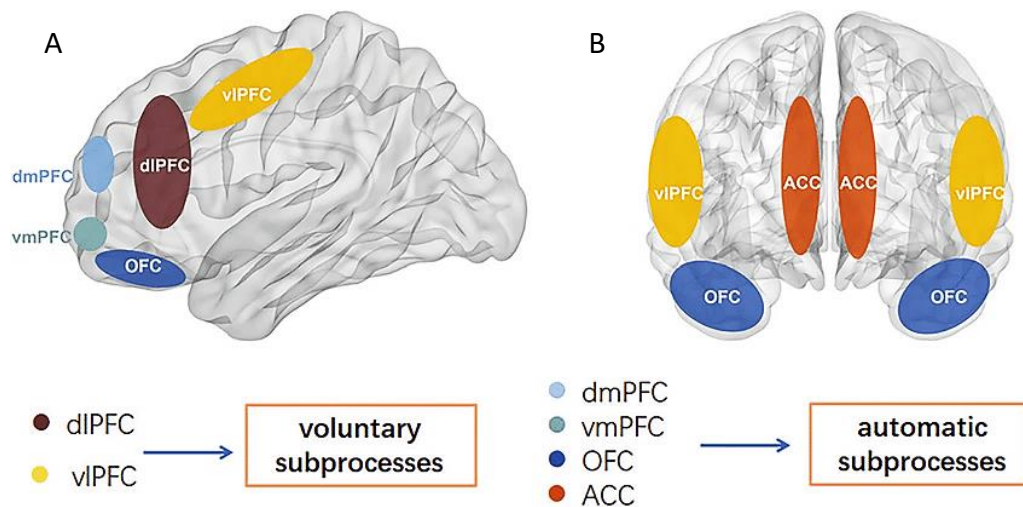
La PFC está organizada en distintas regiones anatómico-funcionales (Figura 4): la DLPFC, corteza prefrontal ventrolateral (vlPFC), corteza prefrontal dorsomedial (dmPFC), corteza prefrontal ventromedial (vmPFC), y corteza orbitofrontal (OFC) (Carlén, 2017). La Figura 5 muestra estas subregiones y sus procesos de control de la conducta asociados. La DLPFC es la región más evolucionada de la PFC, y está relacionada con los procesos cognitivos más complejos que el humano ha desarrollado a través de su evolución, tales como la toma de decisiones y el razonamiento (Fuster, 2002). Además, el control del comportamiento agresivo depende de la integridad de la DLPFC (Kujach et al., 2018; Nejati et al., 2018; Strobach et al., 2018), así como la evaluación de violaciones de reglas (Müller-Leinß et al., 2018), los procesos afectivos y de modulación motivacional (Q. Liu et al., 2017; Nejati et al., 2018; Y. Wang et al., 2017; Wittkuhn et al., 2018), y los procesos de regulación emocional y de inhibición de impulsos (Coplan et al., 2018; Geng et al., 2018; Henigsberg et al., 2017). La vlPFC es crítica para los procesos de autocontrol y regulación emocional (Aron et al., 2004; Berkman & Lieberman, 2009; Braver et al., 2003; Kim & Hamann, 2007; Wager et al., 2008), incluido el control de los impulsos agresivos. La dmPFC está implicada en la flexibilidad del comportamiento y en la resolución de conflictos emocionales (Dwyer et al., 2010; Haddon & Killcross, 2005, 2006; Marquis et al., 2007), así como en el aprendizaje de contingencias y el subsiguiente ajuste de las estrategias de comportamiento (Balleine & Dickinson, 1998; Floresco et al., 2008; Hyman et al., 2012; Jung et al., 1998; Ma et al., 2016; Mante et al., 2013; Powell & Redish, 2014; Ragozzino et al., 2003; Wallis et al., 2001; Young & Shapiro, 2009). La vmPFC interviene en la representación de la toma de decisiones, la generación y regulación de emociones negativas, y el control de conductas agresivas, así como en múltiples aspectos de la cognición social, incluido el reconocimiento de emociones faciales, la capacidad relacional que subyace a la teoría de la mente, y el procesamiento de información socialmente relevante (Hiser & Koenigs, 2018). Por último, la OFC está relacionada con la expresión de emociones, regulación y control de impulsos, cumplimiento de normas

sociales y, en definitiva, con la monitorización de las funciones ejecutivas (Rudebeck & Rich, 2018).



**Figura 4. Representación de las subregiones de la corteza prefrontal (PFC) en una visión dorsolateral derecha.** dlPFC, corteza prefrontal dorsolateral; dmPFC, corteza prefrontal dorsomedial; OFC, corteza orbitofrontal; vlPFC, corteza prefrontal ventrolateral; vmPFC, corteza prefrontal ventromedial (imagen adaptada de Kang et al. (2022)).





### Figura 5. Subregiones de la corteza prefrontal (PFC) y sus procesos asociados.

En el panel A (subprocesos voluntarios) se muestran las regiones corticales prefrontales laterales (corteza prefrontal dorsolateral -dIPFC- y corteza prefrontal ventrolateral -vIPFC-), las cuales se desarrollan relativamente tarde y están involucradas en la toma de decisiones, razonamiento, procesos de autocontrol, impulsividad, agresividad, y regulación emocional y motivacional. En el panel B (subprocesos automáticos) se muestra la corteza orbitofrontal (OFC) y la corteza cingulada anterior (ACC), que están involucradas especialmente en el control no consciente de respuestas emocionales (imagen adaptada de Bi et al. (2022)).

Las distintas regiones prefrontales siguen un patrón de lateralidad hemisférica funcional. Existen evidencias de la implicación de la vIPFC derecha en el control voluntario de emociones negativas que pueden conducir a la expresión de respuestas agresivas (Eisenberger et al., 2003, 2007; Kalisch et al., 2005; Kim & Hamann, 2007; Kross et al., 2007; Ochsner et al., 2004; Onoda et al., 2009, 2010; Vergallito et al., 2018). El grado de activación de esta región, así como su mecanismo de control de la amígdala, parecen estar correlacionados negativamente con emociones negativas autoinformadas (Banks et al., 2007; Phan et al., 2005; Wager et al., 2004, 2008). Por otro lado, la vIPFC izquierda se ha relacionado con estrategias de regulación emocional (Goldin et al., 2008; Kalisch et al., 2005; McRae et al., 2010), y también con el control cognitivo de la impulsividad (Cohen et al., 2013; Monterosso et al., 2007; Tanaka et al., 2004; Wittmann et al., 2007). Estos mecanismos de control consciente de impulsos son críticos en la expresión de respuestas agresivas (Gottfredson & Hirschi, 1990).

El compromiso anatomofuncional prefrontal es una de las afectaciones neuroanatómicas responsables de conductas violentas y psicopatía. El daño diferencial en la PFC es responsable de dos síndromes que originariamente se denominaron “pseudopsicopático” y “pseudodepresivo”, debido a los síntomas que los acompañaban. Sus características clínicas y su origen neuroanatómico son claramente distintos (Blumer & Benson, 1975). Estas alteraciones neuropsicológicas se denominan hoy en día síndrome orbitofrontal y dorsolateral, respectivamente (Goldberg, 2009a). Las lesiones en la DLPFC se asocian con el síndrome prefrontal dorsolateral, un cuadro neuropsicológico que se manifiesta con cambios en el estado de ánimo, humor triste, indiferencia afectiva, baja espontaneidad verbal, acinesia, apatía e inercia motriz, falta de iniciativa para la acción, desinterés por el mundo exterior, por el pasado y el futuro. El síndrome orbitofrontal se asocia, en cambio, con lesiones o disfunciones de la región orbitaria de los lóbulos frontales. Se manifiesta como comportamiento desinhibido, pueril, egocéntrico y, a veces, megalomaniaco o maniaco. Los pacientes se muestran anómalamente optimistas y eufóricos. Generalmente muestran un comportamiento hiperactivo pero improductivo (Goldberg, 2009b). Además de su relación con el síndrome orbitofrontal, la agresión y la impulsividad son dos patrones conductuales manifiestos en otros trastornos neuropsiquiátricos, incluido el trastorno por uso de sustancias psicoactivas, que a menudo se asocia con una activación cerebral prefrontal deficitaria (Brady et al., 1998).

La evidencia clínica y la investigación básica sugieren, pues, alteraciones de la red prefrontal como un factor biológico que contribuye a los patrones de comportamiento violento y agresivo (Keune et al., 2012; Potegal, 2012). La mayor parte de esta evidencia proviene de estudios de neuroimagen cuyos hallazgos se limitan a mostrar relaciones anatómicas y conductuales. Sin embargo, en las últimas décadas, las técnicas de NIBS están permitiendo obtener explicaciones causales y mecanicistas del comportamiento agresivo. Una de estas herramientas que permite explorar la implicación causal de la PFC en la agresión y la impulsividad es la tDCS, debido a su capacidad para modular la excitabilidad y la actividad cortical. Mediante la modulación de la excitabilidad y sensibilidad de la PFC se pueden obtener explicaciones causales de la implicación de esta región cortical en el comportamiento agresivo.

Knehans et al. (2022), en su revisión sistemática de la literatura y metaanálisis, encontraron once estudios experimentales en humanos que midieron directamente la agresión a través de tareas experimentales o cuestionarios de autoinforme, así como los efectos de diversas técnicas de NIBS sobre las respuestas agresivas. Las principales regiones corticales evaluadas en los estudios de agresividad mediante NIBS son la DLPFC (Choy et al., 2018; Dambacher et al., 2015a; Hortensius et al., 2012; Molero-Chamizo et al., 2019; Perach-Barzilay et al., 2013), la vIPFC (C.-Y. Chen, 2018; Gallucci et al., 2020; Riva et al., 2015, 2017), incluyendo la circunvolución frontal inferior (IFG) en un único estudio (Dambacher et al., 2015b), y la vmPFC (Gilam et al., 2018). De los once estudios analizados, nueve encontraron una modulación significativa de la agresión conductual o autoinformada como resultado de la aplicación de alguna de las técnicas de NIBS en la DLPFC, vIPFC o vmPFC. En uno de ellos se halló un efecto significativo sobre las intenciones de cometer agresión y sobre la percepción de los actos agresivos como moralmente no aceptables (Choy et al., 2018), y en otro, las medidas de agresión no variaron significativamente después de la intervención (Dambacher et al., 2015b). Las regiones anatómicas objetivo de cinco de los diez estudios con resultados positivos fueron la DLPFC derecha vs. izquierda (en comparaciones directas) (Hortensius et al., 2012; Perach-Barzilay et al., 2013), la DLPFC derecha (Dambacher et al., 2015a), y la DLPFC derecha e izquierda bajo estimulación simultánea (Choy et al., 2018; Molero-Chamizo et al., 2019), cuatro de estos cinco estudios mediante el empleo de tDCS (Choy et al., 2018; Dambacher et al., 2015a; Hortensius et al., 2012; Molero-Chamizo et al., 2019), y uno a través de una variante de la rTMS, la estimulación theta burst continua (cTBS) (Perach-Barzilay et al., 2013). De los cinco estudios restantes con resultados positivos, cuatro aplicaron tDCS en la vIPFC (C.-Y. Chen, 2018; Gallucci et al., 2020; Riva et al., 2015, 2017), y uno aplicó tDCS en la vmPFC (Gilam et al., 2018).

Hortensius et al. (2012), mediante un diseño entregrupos, sham-controlado, aleatorizado y doble ciego, utilizaron tDCS en un contexto de manipulación psicosocial. Estos autores observaron que aquellos individuos que tras la estimulación puntuaban más alto en ira en una escala autoinformada de emociones se comportaban de manera más agresiva durante la realización de una tarea basada en el Paradigma de Agresión de Taylor (TAP, Taylor, 1967) cuando recibían tDCS anodal en la DLPFC izquierda, en

comparación con los que recibieron tDCS anodal en la DLPFC derecha o sham. Participaron un total de 80 estudiantes diestros y sanos (40 mujeres), que fueron asignados aleatoriamente a una de tres condiciones: ánodo posicionado en F3 (DLPFC izquierda), y cátodo, en F4 (DLPFC derecha); ánodo posicionado en F4, y cátodo, en F3, o sham de ambas configuraciones. Se empleó una intensidad de corriente de 2 mA y la estimulación se mantuvo durante 15 minutos. El procedimiento fue idéntico en la condición sham, si bien la corriente se interrumpió al alcanzar la intensidad programada (2 mA) en el periodo de rampa programado (10 seg). Se utilizó una escala autoinformada de emociones antes y después de la estimulación en la que tenían que calificar cómo se sentían durante el experimento con palabras relacionadas con la ira y otras emociones (Harmon-Jones et al., 2009), y después de la estimulación se evaluó asimismo la agresividad utilizando una tarea bajo el paradigma TAP (Anderson et al., 1999). La ira autoinformada previa a la estimulación fue baja y no difirió entre las condiciones. Sin embargo, la ira post-tDCS fue un predictor significativo de agresión cuando los participantes recibieron tDCS anodal en la DLPFC izquierda, pero no en la DLPFC derecha o bajo la condición sham. Estos resultados muestran una relación entre la actividad de la DLPFC izquierda, la ira autoinformada y la agresividad.

Por otro lado, Perach-Barzilay et al. (2013), mediante un diseño crossover, sham-controlado, y doble ciego, observaron que la aplicación de cTBS sobre la DLPFC izquierda provoca respuestas agresivas en mayor medida que la aplicación de cTBS sobre la DLPFC derecha o sham. La muestra de este estudio incluyó 18 voluntarios sanos diestros (77% hombres) que recibieron cuatro sesiones de cTBS sobre la DLPFC (una sesión cTBS y otra sham, en ambos hemisferios, de manera aleatoria). Inmediatamente después de la estimulación, los participantes completaron una tarea basada en el *Paradigma de Orientación Social (SOP)*, la cual implica una gestión monetaria que fue especialmente diseñada para evaluar las tendencias agresivas de los participantes a través de los patrones de *agresión reactiva* (una respuesta a una provocación percibida) y *agresión proactiva* (un acto agresivo no provocado, con propósitos orientados a conseguir objetivos). La tarea permite evaluar tres tipos de respuestas: individualista, agresiva y cooperativa, así como el número de respuestas reactivas y proactivas. Los resultados mostraron un efecto significativo del factor intervención (cTBS izquierda vs. derecha vs.

sham), pero no de la interacción entre el factor intervención y el tipo de respuesta agresiva (reactiva/proactiva). Estos hallazgos indican que los participantes que recibieron cTBS real en la DLPFC izquierda reaccionaban más agresivamente en comparación con aquellos que recibieron cTBS real en la DLPFC derecha o cTBS sham, independientemente del tipo de agresión. Este patrón de resultados se encontró tanto en las respuestas agresivas reactivas como en las proactivas. Los autores sugieren así una asimetría en la actividad de la DLPFC derecha e izquierda respecto a las respuestas agresivas reactivas y proactivas. Estos resultados son congruentes con la relación entre disfunción anatómica y funcional de la DLPFC izquierda e impulsividad descrita previamente (Yang & Raine, 2009).

Dambacher et al. (2015a), mediante un estudio aleatorizado, doble ciego, sham-controlado y con un diseño entregrupos, observaron una correlación negativa entre agresividad reactiva/proactiva autoinformada y agresión en una tarea TAP realizada bajo estimulación anodal de la DLPFC derecha. Con el fin de descartar un efecto de deseabilidad social, a los participantes se les informó de que el estudio evaluaba el rendimiento en una tarea de RT. Treinta y dos participantes fueron asignados aleatoriamente a una de dos condiciones: anodal tDCS sobre la DLPFC derecha ( $n = 16$ , 7 hombres y 9 mujeres), o sham tDCS ( $n = 16$ , 6 hombres y 10 mujeres). El ánodo se colocó sobre la posición EEG F4 (en correspondencia anatómica con la DLPFC derecha), mientras que el cátodo se colocó sobre la región supraorbitaria izquierda. Se aplicó una corriente de 2 mA de intensidad durante 12.5 min. Para la condición sham, se siguió el mismo procedimiento explicado anteriormente, pero la corriente se interrumpió al alcanzar la intensidad programada (2 mA) en el periodo de rampa programado (10 seg). A continuación, los participantes de ambos grupos recibieron instrucciones sobre la tarea. Una vez iniciada la aplicación de tDCS, los participantes realizaron una tarea basada en el TAP durante el tiempo de la estimulación. Veinticuatro horas después de finalizada la intervención (tDCS + tarea), los participantes completaron el Cuestionario de Agresión Reactiva Proactiva (RPQ) (Raine et al., 2006), con el fin de analizar el rasgo de agresión autoinformado. En la condición sham tDCS se observó una correlación positiva entre la puntuación en agresividad en la tarea bajo el paradigma TAP y los valores RPQ en agresión proactiva, aunque este efecto se observó únicamente en

hombres. En la condición anodal tDCS se observó una correlación negativa entre los valores RPQ (valores más altos) y la puntuación obtenida en la tarea bajo el paradigma TAP (valores más bajos en agresividad proactiva) en hombres. El TAP es aparentemente sensible a medidas de agresión física, y esto podría explicar, en parte, el efecto de la estimulación anodal dependiente del sexo. La agresión física ha sido vinculada con mayor frecuencia al hombre (Eagly & Steffen, 1986), entre otros factores debido a los elevados niveles de testosterona (Mehta & Beer, 2010). Por tanto, debido a la naturaleza de la tarea basada en el TAP, es posible que ésta se asocie más fácilmente con la conducta agresiva en hombres. Estos autores sugieren que un incremento de la actividad cortical de la DLPFC derecha (como el inducido potencialmente mediante anodal tDCS) se asocia con una reducción de la conducta agresiva proactiva.

Choy et al. (2018), mediante un diseño entregrupos, aleatorizado, sham-controlado, y doble ciego, observaron una asociación entre la estimulación bihemisférica de la DLPFC y una reducción significativa en las intenciones de cometer agresión y un aumento en la percepción de los actos agresivos como moralmente no aceptables. Ochenta y un participantes fueron asignados aleatoriamente a una de dos condiciones: anodal tDCS ( $n = 39$ ) o sham tDCS ( $n = 42$ ) sobre la DLPFC bilateral (1 mA bajo cada electrodo anodal, 20 min; ánodo sobre la DLPFC derecha e izquierda, y cátodo sobre la base posterior del cuello). En la condición sham se siguió el mismo procedimiento, si bien la corriente se interrumpió al alcanzar la intensidad programada (1 mA) en el periodo de rampa programado (30 seg). Antes de la estimulación los grupos no mostraron diferencias significativas en distintas medidas indicativas de tendencias agresivas (delitos, rasgos de psicopatía, autocontrol, etc.). Como medidas de resultados se evaluaron las intenciones de cometer agresión, y la percepción de aceptabilidad moral de los actos agresivos. Las intenciones de cometer agresión se evaluaron mediante dos viñetas de agresión física y sexual hipotética en las que los participantes tenían que responder a la probabilidad de cometer realmente el acto agresivo. Las percepciones de los actos agresivos como moralmente aceptables se evaluaron solicitando a los participantes que calificaran éstos en el caso de que actuaran como protagonistas. Se crearon medidas agregadas de intención agresiva y de aceptabilidad moral de los actos agresivos combinando respuestas de los escenarios de agresión física

y sexual (Armstrong & Boutwell, 2012). La agresión real fue evaluada mediante la tarea del muñeco vudú (Dewall et al., 2013). Los resultados obtenidos revelaron una probabilidad significativamente menor de participar en actos de agresión física y sexual en la condición anodal tDCS, en comparación con sham tDCS. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las medidas de agresión conductual evaluada mediante la tarea del muñeco vudú. El grupo en la condición anodal tDCS percibió los actos de agresión sexual, pero no de agresión física, como moralmente no aceptables en mayor medida que el grupo sham tDCS. La no aceptabilidad moral de los actos agresivos medió en la menor intención de cometer actos de agresión física y sexual, dado que el control estadístico de los valores de percepción de los actos agresivos sexuales como moralmente no aceptables determinó el valor predictivo de la intención de cometer actos agresivos. Estos hallazgos apuntan a una función de la DLPFC bilateral en la intención de participar en conductas agresivas y en la percepción moral de tales actos.

Riva et al. (2015) mediante un diseño entregrupos, aleatorizado, sham-controlado y doble ciego, analizaron la relación entre la vIPFC derecha y la regulación de la angustia relacionada con la exclusión social, y sugirieron que la estimulación anodal de la vIPFC derecha podría reducir la agresión conductual en situaciones de exclusión social. En su estudio participaron 80 estudiantes universitarios. Una semana antes del experimento cumplieron la Escala de ira Estado-Rasgo (Spielberger & Sydeman, 1994) con el fin de medir posibles diferencias individuales en la agresividad rasgo. Los autores hallaron que las puntuaciones de ira como rasgo no difirieron entre los grupos con diferente condición de estimulación. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos: anodal tDCS o sham tDCS sobre la vIPFC derecha (1.5 mA, 20 min; ánodo sobre la vIPFC derecha, y cátodo en el área supraorbitaria contralateral). En la condición sham tDCS, la corriente se interrumpió al alcanzar la intensidad programada (1.5 mA) en el periodo de rampa programado (30 seg). Cinco minutos antes de finalizar la sesión de estimulación, los participantes realizaron un juego virtual de lanzamiento de pelotas llamado "Cyberball" (Williams et al., 2000) durante el tiempo restante de estimulación con el fin de activar procesos de visualización mental. En este juego, a los participantes se les hizo creer que jugaban con otros dos participantes, si bien se trataba de personal

investigador que aleatoriamente forzaba el sentido de inclusión o exclusión del juego en el participante. En la condición aleatoria de exclusión social, después de algunos lanzamientos, el participante dejaba de recibir la pelota durante el resto del juego. En la condición aleatoria de inclusión social, el participante recibía la pelota en aproximadamente 10 de los 30 lanzamientos totales. Como prueba del sentido de exclusión e inclusión social, los participantes fueron preguntados por la frecuencia con la que recibían la pelota. Como medida de agresión una vez finalizada la intervención (tDCS + juego), se utilizó el paradigma “hot sauce allocation” (Lieberman et al., 1999), que es particularmente sensible al tipo de agresión proactiva. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en las medidas de agresión entre excluidos y no excluidos en el grupo con anodal tDCS. En el grupo sham tDCS, en cambio, se observó una mayor agresividad en los participantes excluidos en el juego frente a los no excluidos, lo cual sugiere que la estimulación real puede reducir la agresión asociada a la exclusión social promovida por el juego.

Mediante un diseño entregrupos, aleatorizado, sham-controlado y doble ciego, Riva et al. (2017) analizaron igualmente la función de la vIPFC derecha en contextos de manipulación social mediante la exposición a videojuegos violentos. Observaron que anodal tDCS sobre esta región se asociaba con una menor agresión proactiva, pero no reactiva, en jugadores de juegos violentos, en comparación con los jugadores de juegos no violentos. En este estudio participaron 79 estudiantes universitarios que fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos: tDCS anodal o sham (1.5 mA, 20 min; ánodo sobre la región correspondiente a la vIPFC derecha, y cátodo sobre la región supraorbitaria izquierda). Durante los 20 min de estimulación, los participantes realizaron en una computadora uno de dos tipos de juegos (videojuegos violentos y no violentos, asignados aleatoriamente) en ambas condiciones tDCS. Al finalizar el juego (y la estimulación), los participantes debían calificar el grado de violencia y moralidad del videojuego. A continuación, los participantes completaron una tarea basada en el TAP que se utilizó para medir la agresión reactiva y proactiva. Los resultados mostraron que en el grupo sham tDCS, la agresión proactiva fue significativamente mayor en los jugadores de juegos violentos que en los de juegos no violentos, mientras que en el grupo que recibió tDCS anodal, la agresión proactiva no difirió entre los jugadores de



juegos violentos y no violentos. Así pues, la aplicación de tDCS anodal, pero no sham, sobre la vIPFC derecha se asoció con una menor agresión proactiva, pero no reactiva, en jugadores de juegos violentos, en comparación con los jugadores de juegos no violentos. Estos hallazgos arrojan luz sobre un posible fundamento neural de la agresión, que implica a la vIPFC derecha. En ambos estudios (Riva et al., 2015, 2017), no obstante, el procedimiento no incluyó medidas de línea base, como en varios de los estudios anteriores (Dambacher et al., 2015a; Perach-Barzilay et al., 2013), lo cual no permite descartar posibles diferencias basales previas a la estimulación en el perfil de agresividad de los grupos con diferencias significativas post-tDCS.

C.-Y. Chen (2018), mediante un diseño entregrupos, sham-controlado, aleatorizado y a doble ciego, analizó el efecto de vIPFC tDCS anodal vs. sham sobre la agresión proactiva y reactiva en hombres y mujeres. La aplicación de anodal tDCS sobre la vIPFC derecha se asoció con niveles más bajos de agresión independientemente del sexo en el caso de agresión proactiva, y en mujeres en el caso de agresión reactiva. Treinta y dos participantes fueron asignados aleatoriamente a una de dos condiciones de estimulación (2 mA, 12.5 min): anodal tDCS sobre la vIPFC derecha ( $n = 16$ , 8 hombres y 8 mujeres), o sham tDCS ( $n = 16$ , 8 hombres y 8 mujeres). El ánodo se posicionó sobre la localización EEG F6 (correspondiendo con la vIPFC derecha), y el cátodo sobre la posición Oz (correspondiendo con la región occipital central). En la condición sham tDCS, la corriente se interrumpió inmediatamente después de alcanzar la intensidad programada (2 mA). Las medidas de agresión proactiva y reactiva se realizaron mediante una tarea basada en el TAP, que los participantes realizaban durante todo el periodo de estimulación. Veinticuatro horas después de la estimulación y realización de la tarea, los participantes completaron diversos cuestionarios y escalas: el RPQ, la Escala de Regulación del Estado de Ánimo Negativo (RMN) (Catanzaro & Mearns, 1990), el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI-AD) (Spielberger, 2012) y la Escala de Activación/Inhibición del Comportamiento (BAS) (Carver & White, 1994). Estos cuestionarios se utilizaron para analizar posibles diferencias entre los participantes que pudieran afectar a la ejecución de la tarea basada en el TAP. No se hallaron diferencias significativas en ninguno de estos cuestionarios salvo en la BAS, en la que las puntuaciones más bajas correspondían a los hombres en ambas condiciones de

estimulación. Los resultados mostraron que el grupo con estimulación anodal obtuvo puntuaciones inferiores en agresión en comparación con sham tDCS, independientemente del sexo en el caso de agresión proactiva, y en mujeres en el caso de agresión reactiva. Dada la ausencia de medidas en línea base, no puede descartarse que los cambios observados tras la estimulación estén relacionados con diferencias basales en el perfil de agresividad entre los grupos. Teniendo en cuenta dicha limitación, estos resultados apuntan a una participación diferencial de la vIPFC derecha en la regulación del comportamiento agresivo reactivo en función del sexo.

Gallucci et al. (2020), mediante un diseño entregrupos, sham-controlado, aleatorizado y doble ciego, mostraron que la aplicación de tDCS anodal (20 min, 1.5 mA) sobre la vIPFC izquierda aumentaba la agresión frente a sham tDCS. Participaron un total de 90 voluntarios que fueron asignados aleatoriamente a una de tres condiciones: tDCS anodal sobre la vIPFC derecha, tDCS anodal sobre la vIPFC izquierda, y sham en la vIPFC derecha o izquierda. En las tres condiciones, el cátodo se colocó sobre el área supraorbitaria contralateral. El experimento se realizó en dos sesiones. En la primera sesión, todos los participantes completaban telemáticamente tres autoinformes con el objetivo de analizar posibles diferencias de línea base en agresividad, impulsividad e ira: a) subescala de Agresión Física del Cuestionario de Agresión de Buss & Perry (1992) (subescala del BAQ), b) escala de conducta impulsiva (Whiteside et al., 2005; Whiteside & Lynam, 2001), y c) escala de rasgo de ira (Swann et al., 2015). La segunda sesión tuvo lugar una semana después presencialmente en un laboratorio. En esta segunda sesión, con el fin de determinar los niveles de ira previos a la intervención con tDCS, los participantes completaron la escala de rasgo de ira (Swann et al., 2015). Después de completar esta escala se administró tDCS en cada grupo de acuerdo con su condición experimental, y cinco minutos antes del final de la estimulación los participantes completaron una tarea de frustración (resolver secuencias numéricas que no tenían solución) (Lutz, 2016). Finalizada la intervención, los participantes realizaban con una supuesta pareja (no real) del mismo género tres tareas consecutivas cuyo fin era medir la agresión (tarea mediante ruidos desagradables, tarea de resolución de secuencias numéricas las cuales eran imposibles de resolver, y tarea de rompecabezas de Tangram). El orden de las tareas establecido fue el arriba indicado, con el fin de exponer

inicialmente a los participantes a una situación de frustración, y posteriormente facilitar el contexto de agresión ficticia a la pareja que provocaba la situación de frustración. Los resultados mostraron valores equiparables en la escala de rasgo de ira cuando ésta fue medida antes de la estimulación y de la situación de frustración. Tras la intervención, el grupo anodal tDCS sobre la vIPFC izquierda mostró un mayor nivel de agresión en las tres tareas en comparación con el grupo sham tDCS. No se encontró ningún efecto de la intervención sobre las respuestas agresivas después de la aplicación de anodal tDCS sobre la vIPFC derecha. Los autores concluyen que un aumento en la excitabilidad cortical de la vIPFC izquierda incrementa las conductas agresivas asociadas a la frustración.

Gilam et al. (2018) mediante un diseño crossover, aleatorizado, sham-controlado y doble ciego, analizaron el efecto de anodal tDCS sobre la actividad de la vmPFC evaluada mediante fMRI durante un estado de ira inducida por un juego de ultimátum (aiUG) (juego que incluye el procesamiento de ofertas injustas y justas que inducen un estado de ira). Participaron 25 personas sanas. Cada participante recibió anodal y sham tDCS en orden aleatorio, separadas ambas sesiones de estimulación por un intervalo de tiempo entre 6 y 9 días (22 min por sesión, 1.5 mA; ánodo colocado en la posición Fpz, y cátodo, en el hombro derecho), simultáneamente durante la adquisición de fMRI. Se registraron imágenes en reposo previas a la intervención, que fueron contrastadas con nuevas imágenes obtenidas durante la intervención. La estimulación (anodal o sham) se inició inmediatamente antes del inicio de la tarea aiUG y continuó durante toda su duración. Una vez finalizada la tarea, y aún bajo la aplicación de tDCS, los participantes calificaron su estado de ira mediante una escala emocional. Los resultados mostraron tasas de aceptación más altas de ofertas injustas en el grupo vIPFC tDCS en comparación con el grupo sham tDCS, pero no se hallaron diferencias en las tasas de aceptación de ofertas justas entre las condiciones de estimulación. La percepción de ira asociada al juego fue menor en el grupo vIPFC tDCS en comparación con la condición sham. En la condición de estimulación real la actividad de la vmPFC fue mayor durante el procesamiento de ofertas consideradas injustas, en relación con la estimulación sham. Estos hallazgos revelan que la aplicación de tDCS sobre la vmPFC reduce la percepción de ira asociada al juego y aumenta la actividad cortical de la vmPFC en situaciones de ira, lo cual sugiere

un posible vínculo causal entre la actividad de la vmPFC y la percepción y expresión de ira.

En conjunto, los resultados de estos estudios descritos muestran una relación causal entre la modulación de la excitabilidad cortical de la vIPFC y DLPFC mediante técnicas de NIBS, principalmente la tDCS, y un efecto conductual sobre distintas medidas de agresión. La lateralidad de la implicación cortical no ha sido resuelta en tales estudios, dado que se observaron efectos con la modulación de cualquiera de estas regiones en ambos hemisferios. Considerando estas evidencias, no existen, por otro lado, estudios que muestren una relación causal entre la excitabilidad de la DLPFC bilateral y la agresividad autoinformada en poblaciones con alto perfil de agresividad. Este vacío en el conocimiento fue explorado a través de una investigación que forma parte del presente trabajo de tesis doctoral, cuyos resultados han sido ya publicados (Molero-Chamizo et al., 2019). Tal y como se ha informado en una revisión reciente (Knehans et al., 2022), el estudio de Molero-Chamizo et al. (2019) es el único estudio disponible en la literatura dirigido a analizar el efecto de la aplicación bihemisférica de anodal tDCS sobre la DLPFC en una población de reclusos con elevados niveles de agresividad. Los resultados, que serán detallados en el Experimento 1 de esta tesis doctoral, mostraron una reducción en la agresividad autoinformada tras la aplicación simultánea de anodal tDCS en ambas DLPFCs durante tres días consecutivos (Molero-Chamizo et al., 2019).

#### 3.4. Corteza Motora Primaria (M1)-Corteza Parietal Posterior (PPC)

La M1 es la región cortical que conecta con el efector motor de una red cerebral responsable de las actividades motoras voluntarias (Shadmehr & Krakauer, 2008; Shenoy et al., 2013). Numerosas tareas motoras experimentales se utilizan para evaluar la contribución de la M1 en diferentes aspectos del movimiento humano. Las tareas de RT simple son herramientas útiles para evaluar procesos motores relativamente elementales mediante procedimientos de respuesta go/no-go (Miller & Low, 2001; Niemi & Näätänen, 1981). Dado que las actividades motoras dependen del grado de actividad de la M1, modificaciones en la excitabilidad cortical tienen el potencial de alterar el rendimiento en tareas de RT.

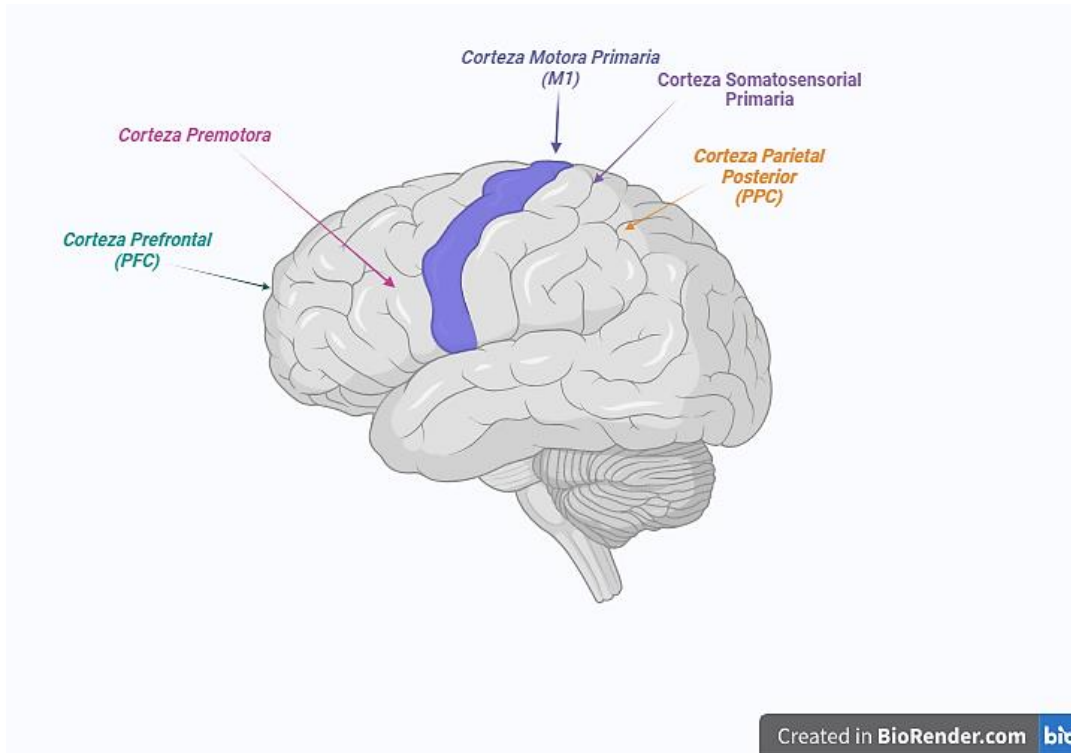
Los efectos funcionales de la aplicación de tDCS en el rendimiento motor y la coordinación se han analizado mediante tareas de ejecución *online*, es decir,

simultáneamente durante la estimulación de M1 (Cuypers et al., 2013; Á. Foerster et al., 2013; Leenus et al., 2015; Nitsche, Schauenburg, Lang, et al., 2003; Pavlova et al., 2014), o ejecución *offline*, es decir, tras cortos intervalos de tiempo después de la intervención (Drummond et al., 2017; Leite et al., 2011).

En general, la modulación *online* de M1 mediante tDCS mejora los RTs en tareas go/no-go (Ehsani et al., 2016). Los intervalos entre estimulación y ejecución de la tarea en procedimientos *offline* también han mostrado ser relevantes respecto a la capacidad de la tDCS para mejorar los RTs (Molero-Chamizo et al., 2018). Molero-Chamizo et al. (2018) han mostrado, mediante un diseño mixto, aleatorizado, sham-controlado y doble ciego, una mejora en los RTs de cada uno de los bloques de ensayos en una tarea de RT simple cuando ésta se realizaba inmediatamente después de la estimulación anodal de la M1 izquierda, en comparación con la estimulación simulada (sham). Sin embargo, este efecto solo se mantuvo en uno de los bloques de la tarea con intervalos post-estimulación de 30 minutos, y desaparecía completamente con intervalos de 60 minutos. Estos resultados indican que los efectos de anodal M1 tDCS parecen depender críticamente del intervalo de tiempo específico entre la estimulación y la ejecución de la tarea.

Además de lo observado en M1, la modulación de la excitabilidad de otras estructuras de la red motora puede igualmente influir, en teoría, en la ejecución de tareas de RT. La PPC es parte de la red cortical involucrada en el aprendizaje motor y está conectada estructural y funcionalmente con M1 (Figura 6). Mediante registros realizados con TMS, Rivera-Urbina et al. (2015) y Rivera-Urbina (2014) demostraron cambios dependientes de la polaridad en la excitabilidad de M1 después de la aplicación de tDCS sobre la PPC. Mediante este protocolo de anodal vs. catodal tDCS y registros TMS, estos autores mostraron la posibilidad de inducir cambios en la excitabilidad de M1 asociados a la estimulación de una zona distante de la red motora, la PPC. Dada esta conectividad anatómica y funcional entre M1 y PPC, es razonable un planteamiento teórico por el que se concluya que cambios en la excitabilidad de la PPC inducidos mediante tDCS pueden igualmente inducir mejoras en los RTs, de manera similar a los resultados obtenidos con estimulación de M1. La demostración de un efecto en ambas estructuras proporcionaría evidencia sobre la posibilidad de realizar intervenciones no

invasivas en distintos nodos de la red motora con el fin de mejorar las respuestas motoras en condiciones neurotípicas o, incluso, en determinadas patologías cerebrales. Este será el objetivo del segundo experimento de este trabajo de investigación.



**Figura 6. Representación de la localización de la Corteza Motora Primaria (M1) y la Corteza Parietal Posterior (PPC), entre otras áreas corticales (imagen creada mediante la herramienta de acceso libre BioRender).**



## **4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS**





En esta tesis doctoral se analiza la neurobiología de dos funciones cerebrales conductualmente relacionadas, la impulsividad y la conducta agresiva, y el control motor inhibitorio, a través de procedimientos de neuromodulación no invasiva (tDCS). Respecto a la agresividad, la DLPFC ha sido relacionada con diferentes dimensiones de la conducta agresiva (Giancola, 1995; Lane et al., 2011). Estudios mediante tDCS apuntan a una función bilateral de la DLPFC (Choy et al., 2018), pero el efecto de la modulación anodal bihemisférica de esta región cortical sobre diferentes parámetros de agresividad en poblaciones con alto potencial agresivo no se ha explorado sistemáticamente. Esta aproximación permitiría conocer la implicación bihemisférica de la DLPFC en agresividad, así como el potencial de la tDCS para modular la percepción de agresividad de manera no invasiva. Para alcanzar estos objetivos se realizó un primer estudio con población reclusa. Una vez analizada la participación prefrontal en impulsividad y agresividad (estudio 1), el segundo objetivo de esta tesis fue analizar la participación de una estructura de la red motora, la PPC, en un proceso cognitivo relacionado con la impulsividad motora, el control inhibitorio. La ejecución motora y el control motor inhibitorio han sido estudiados igualmente mediante tDCS. La M1 es el principal eje de la red cortical motora, y está implicada en el rendimiento en tareas de RT (Molero-Chamizo et al., 2018) y en aprendizaje motor (Nitsche, Schauenburg, Lang, et al., 2003). En cambio, la PPC se ha vinculado con distintos procesos de aprendizaje y consolidación motora (A. Kumar et al., 2020; Pollok et al., 2020), pero su participación en la ejecución motora en tareas de RT no ha sido demostrada (Krause et al., 2014). Dadas las conexiones funcionales y anatómicas entre M1 y PPC (Rivera-Urbina et al., 2015), los posibles efectos de la estimulación sobre la PPC en los RTs deben ser explorados igualmente. Además, dada la relevancia de los intervalos de tiempo entre estimulación y ejecución motora en la determinación de la función de la M1 en tareas de RT (Molero-Chamizo et al., 2018), el efecto de la estimulación sobre la PPC en tareas de RT debería explorarse también analizando diferentes intervalos de tiempo. En el experimento 2 de esta tesis doctoral analizamos, pues, el efecto de la modulación de la PPC izquierda mediante tDCS en la ejecución en una tarea de RT, introduciendo un intervalo de tiempo entre estimulación y ejecución (30 min) en el que los efectos de M1 tDCS en los RTs observados previamente se debilitan (Molero-Chamizo et al., 2018). Finalmente, un tercer estudio fue llevado a cabo en esta tesis con el fin de simular y analizar las

características de los campos eléctricos inducidos en los estudios 1 y 2. Esto nos permitió establecer relaciones entre los resultados conductuales obtenidos en ambos estudios y la intensidad, distribución y dirección de los campos eléctricos resultantes de las respectivas configuraciones de electrodos utilizadas. Los resultados de este tercer estudio sirvieron para fortalecer las conclusiones acerca del efecto de la neuromodulación sobre las conductas analizadas. En definitiva, el objetivo general de esta tesis fue explorar mediante neuromodulación no invasiva las relaciones causales entre la actividad de la DLPFC y la autopercepción de agresividad e impulsividad, y la actividad de la PPC y el control motor inhibitorio, así como el potencial de la tDCS para modular no invasivamente esas funciones corticales.

## **4.1. ESTUDIO 1: Efectos de anodal tDCS aplicada bilateralmente en la DLPFC sobre la agresividad autoinformada de una población con alto perfil de agresividad**



#### 4.1.1. Introducción

Se ha propuesto que ciertas anomalías en el lóbulo frontal están asociadas con crímenes violentos y agresión (Pincus, 1999). Puntuaciones bajas en las pruebas de función ejecutiva (un grupo de funciones asociadas canónicamente con la DLPFC) predicen altas tasas de comportamiento físicamente agresivo (Giancola et al., 1998), y, además, se ha descrito que un control deficiente por parte del lóbulo frontal de los sistemas que regulan los niveles de glucosa en sangre se correlaciona con violencia hostil (R. P. Walters et al., 2016). Asimismo, mediante estudios con neuroimagen se ha observado una implicación de la DLPFC en los resultados obtenidos en pruebas de conducta agresiva en formato virtual (Klasen et al., 2013). La simple formación de una imagen mental de comportamiento agresivo reduce el flujo sanguíneo cerebral regional en la vmPFC (Pietrini et al., 2000). Dada la complejidad y las múltiples dimensiones de la conducta agresiva, la implicación en cada una de ellas de diversas áreas prefrontales, tales como la corteza cingulada anterior (ACC) y la OFC (Molenberghs et al., 2015), ha sido explorada igualmente en numerosos estudios. La ACC y la OFC son regiones específicas prefrontales que parecen estar involucradas en el establecimiento de juicios sobre la moralidad de los comportamientos (Moll et al., 2007). En el comportamiento agresivo, pues, regiones prefrontales como la DLPFC, vmPFC, OFC y ACC parecen ser componentes críticos de una red cerebral que interviene en las diversas dimensiones de este tipo de comportamiento (Chester & DeWall, 2019; Klasen et al., 2018; Repple et al., 2017). En general, la evidencia revela una asociación entre las funciones del lóbulo frontal y la agresividad, de acuerdo con lo observado en estudios tanto clínicos como empíricos y de neuroimagen. No obstante, la evidencia de la participación causal de la PFC, y, fundamentalmente, de las funciones y los mecanismos frontales específicos involucrados en las diferentes dimensiones del comportamiento agresivo es actualmente limitada. La aplicación de tDCS puede ayudar a entender estas relaciones causales. Además, este método de estimulación ha servido asimismo para explorar la neurobiología del comportamiento moral (Choy et al., 2018), cuyos procesos están cercanamente relacionados con aquellos del comportamiento agresivo. Efectos de la aplicación de tDCS sobre la corteza prefrontal ventral (VPC) (Fumagalli et al., 2010), medial (mPFC) (Yuan et al., 2017), la unión temporoparietal (Leloup et al., 2016; Sellaro

et al., 2015; Ye et al., 2015) y la DLPFC (Kuehne et al., 2015; Zheng et al., 2018) en el comportamiento moral se han demostrado en estudios con humanos mediante diferentes tareas con componentes morales.

La tDCS es una herramienta versátil para investigar la participación causal de regiones de la PFC en la agresividad, debido a su demostrado potencial para regular al alza y a la baja la excitabilidad y la actividad cortical. Un impacto de tal intervención sobre regiones concretas de la PFC en las diversas dimensiones de la agresividad apoyaría la implicación causal de la actividad prefrontal en los comportamientos agresivos. Además, desde un punto de vista clínico, la neuromodulación inducida mediante tDCS podría incluso regular los síntomas de agresividad observados en ciertos pacientes con hipofrontalidad.

Aunque la posición de los electrodos tDCS sobre un área específica no implica que los efectos de la estimulación sean necesariamente dependientes de dicha área, la aplicación de anodal tDCS (1.5 mA durante 20 min) sobre la vIPFC ha demostrado en un estudio reducir el comportamiento agresivo asociado a videojuegos violentos (Riva et al., 2017). Estos resultados apuntan a que las regiones ventrales de la PFC podrían intervenir en la regulación de la agresión proactiva. Respecto a la DLPFC, esta es una región prefrontal involucrada en funciones ejecutivas de cuya integridad depende el control del comportamiento agresivo (Kujach et al., 2018; Nejati et al., 2018; Strobach et al., 2018), tales como la evaluación de violaciones de reglas (Müller-Leinß et al., 2018), los procesos afectivos y de recompensa (Nejati et al., 2018; Y. Wang et al., 2017; Wittkuhn et al., 2018), y la modulación motivacional (Q. Liu et al., 2017), así como la regulación emocional y el control inhibitorio (Coplan et al., 2018; Geng et al., 2018; Henigsberg et al., 2017). Los estudios de neuroimagen han sugerido además una participación de la DLPFC en el comportamiento maquiavélico (tendencias a desconfiar, engañar y explotar a los demás). Teniendo en cuenta el papel de la DLPFC en las funciones ejecutivas, en la evaluación de situaciones que requieren una respuesta, y en el control de la conducta, esta región prefrontal podría estar relacionada con la agresividad a través de procesos cognitivos implicados en el control de las respuestas agresivas (Cohen-Zimmerman et al., 2017).

Estas evidencias sobre la implicación de la DLPFC en las conductas agresivas han promovido diversos estudios dirigidos a modular su excitabilidad y actividad, y a analizar los efectos de la estimulación anodal de la DLPFC derecha sobre diversos parámetros de la conducta agresiva (Dambacher et al., 2015a). Debido a que la DLPFC izquierda ha sido implicada igualmente en determinados comportamientos violentos, de acuerdo con algunos estudios de neuroimagen (Yang & Raine, 2009), podría razonablemente considerarse que existe una implicación bilateral de esta región en la agresividad. Esta posibilidad podría explorarse inicialmente mediante la modulación simultánea de la DLPFC en ambos hemisferios. Así pues, el aumento simultáneo de la excitabilidad y la actividad de la DLPFC derecha e izquierda mediante corriente anodal, algo que no se ha reportado hasta la fecha en este contexto, podría ser una aproximación adecuada no solo para revelar la participación causal de esta región en la agresividad, sino también para promover protocolos de actuación dirigidos a reducir la conducta agresiva en contextos clínicos y legales.

Con el fin de analizar, pues, el efecto de la aplicación de anodal tDCS bihemisféricamente sobre la DLPFC en diversas dimensiones de agresividad, se realizó un estudio con una población con alto perfil de agresividad, cuyos resultados han sido ya publicados (Molero-Chamizo et al., 2019). La muestra consistió en dos grupos de hombres presos con historial de violencia, cuyos registros en prisión mostraban distintos grados de agresividad (específicamente, un grupo de hombres con delitos de asesinatos, que representan en teoría un elevado grado de agresividad, y hombres con delitos con violencia, pero sin registros de asesinato, representando a priori un grupo con menor grado de agresividad). En ambas muestras se aplicó anodal tDCS simultáneamente en ambos hemisferios, bajo un procedimiento similar a los ya descritos para la estimulación bihemisférica de la M1 (Angius et al., 2018), la PPC (Klein et al., 2013) y la propia DLPFC (Möller et al., 2017; Nasser et al., 2015). Considerando la relación existente entre una deficitaria actividad frontal y la expresión de agresividad (Mehta & Beer, 2010; Tikász et al., 2018; Witte et al., 2009), podría hipotetizarse que una estabilización de la excitabilidad y la actividad de la DLPFC bilateral mediante anodal tDCS bihemisférica resultará en una reducción en las medidas de diversos parámetros de agresividad.



#### 4.1.2. Método

##### 4.1.2.1. Participantes

Cuarenta y un hombres presos con historial de delincuencia con agresividad (edad media =  $36.2 \pm 12.3$  años, edad mínima = 19 años), reclutados desde dos prisiones diferentes del sur de España (ubicadas en Córdoba y Huelva), participaron voluntariamente en el estudio. Los participantes no recibieron ninguna compensación económica o de otro tipo por la participación voluntaria en el estudio. Los delitos cometidos por los participantes del grupo sin comisión de asesinato (grupo de “no asesinos”) estaban relacionados con diferentes tipos de robos con violencia (7 participantes), enfrentamientos por narcotráfico (10) o violencia de género (9). Los delitos de los participantes con comisión de asesinato (grupo de “asesinos”) también estuvieron relacionados con robos con extrema violencia, pero con resultado de asesinato (3), enfrentamientos mortales por narcotráfico (6) o asesinatos asociados a violencia de género (5) (excepto un caso de asesinato registrado como “encargo de un tercero”). Los criterios de exclusión fueron: portar implantes metálicos, diagnóstico de epilepsia, psicosis u otros trastornos neuropsiquiátricos, o adherencia a medicación activa del sistema nervioso central. El estudio fue autorizado por las instancias penitenciarias nacionales, incluyendo el Ministerio del Interior del Gobierno de España. Todos los participantes proporcionaron consentimiento informado por escrito previamente a su participación. Como una medida de línea base de referencia de la agresividad autoinformada en población neurotípica, se obtuvieron previamente medidas de agresividad en un grupo de estudiantes universitarios de Psicología, en los que no se realizó intervención mediante tDCS ( $n = 51$ , edad media =  $20.9 \pm 2.04$  años, 14 hombres y 37 mujeres). El Comité de Ética de la Universidad de Huelva aprobó el estudio y los procedimientos experimentales. El estudio cumple con el Código de Ética de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (versión de la 64ª Asamblea General, octubre de 2013).

##### 4.1.2.2. Procedimiento

###### *tDCS*

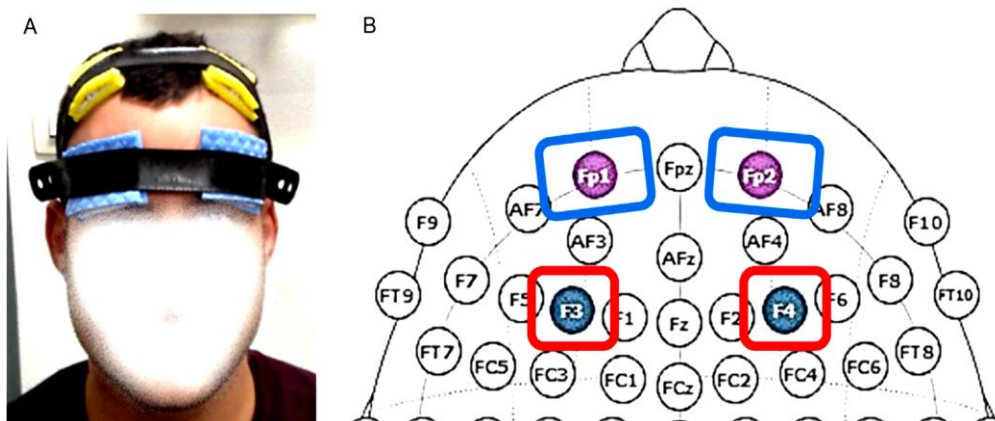
En este estudio se aplicó anodal tDCS sobre la DLPFC bihemisféricamente mediante dos dispositivos de tES con corriente continua (directa), proporcionada mediante una

pila de 9 voltios (TCT Research LTD tDCS Stimulator, TST Kowloon, Hong Kong) (Brennan et al., 2017; Wexler, 2015). Se utilizaron dos electrodos de carbono (ánodo y cátodo) conductores de corriente colocados cada uno de ellos entre dos esponjas empapadas en solución salina para facilitar la conductancia eléctrica. La localización F3/F4 del sistema internacional EEG 10-20 para la posición de electrodos (Herwig et al., 2003; Klem et al., 1999) ha demostrado corresponderse con la distribución anatómica de la DLPFC izquierda y derecha, respectivamente, de acuerdo con la evidencia previa proporcionada por técnicas de neuronavegación (De Witte et al., 2018) y por la identificación de la DLPFC mediante imágenes por MR en relación con la posición de electrodos EEG (Wörsching et al., 2017). Por lo tanto, el electrodo anodal se posicionó en este estudio sobre las posiciones F3 y F4 del sistema internacional EEG. La aplicación bilateral simultánea de tDCS sobre la DLPFC de ambos hemisferios ha sido descrita previamente (Möller et al., 2017). Los electrodos de retorno (cátodo) se colocaron sobre las crestas supraorbitales ipsilaterales que cubren la región frontopolar (Fp1 y Fp2, de acuerdo con el sistema internacional EEG 10-20), asegurando una distancia mínima entre los bordes de cada uno de los electrodos de 4 cm (Moliadze et al., 2010). El tamaño de los electrodos correspondientes al ánodo y cátodo fue de 5×5 cm (25 cm<sup>2</sup>) y 7×5 cm (35 cm<sup>2</sup>), respectivamente. El tamaño del electrodo correspondiente al ánodo fue menor en relación con el cátodo con el objetivo de inducir una mayor densidad de corriente en la región objetivo (DLPFC) (Bikson et al., 2010; Nitsche et al., 2007). Los electrodos se fijaron en la superficie de la cabeza mediante una banda de fijación tDCS (CMUS1209, Caputron Universal Strap, EE.UU.).

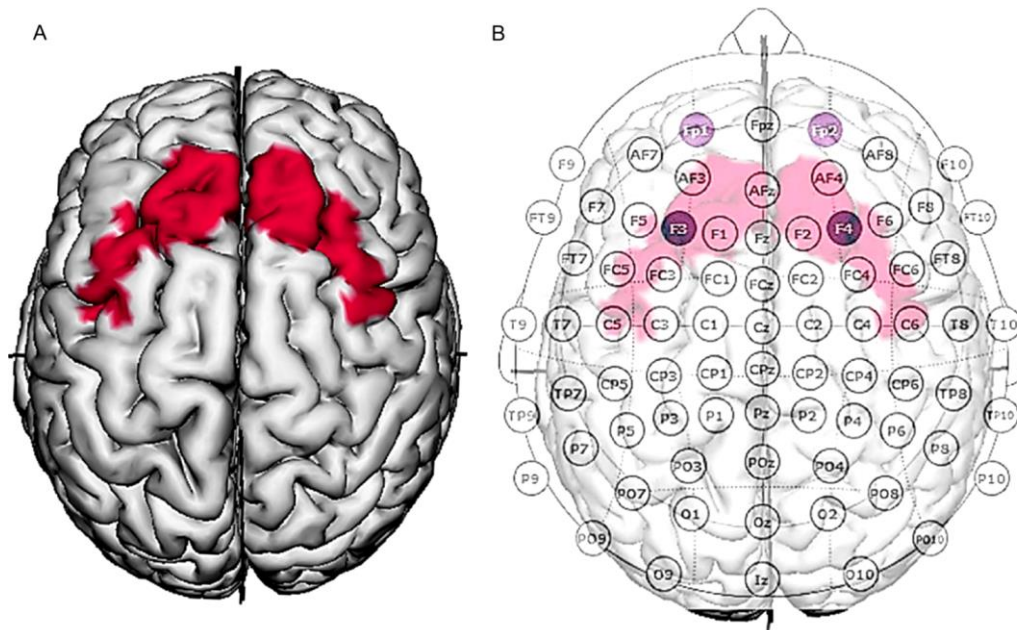
Se aplicó corriente continua durante 15 minutos a una intensidad de 1.5 mA. La densidad de corriente bajo cada electrodo fue de 0.06 mA/cm<sup>2</sup> para el ánodo, y 0.04 mA/cm<sup>2</sup> para el cátodo. La intensidad de estimulación fue incrementada gradualmente durante los primeros 10 segundos al comienzo de la estimulación, y fue reducida gradualmente durante los últimos 10 segundos. Para la condición de falsa o simulada estimulación (condición sham), la corriente se incrementó gradualmente hasta alcanzar la intensidad de 1.5 mA durante los primeros 10 segundos, transcurridos los cuales la intensidad se redujo gradualmente hasta 0 mA. Veinte segundos antes de finalizar el periodo de estimulación, la intensidad de corriente aumentó gradualmente de 0 mA a

1.5 mA durante 10 segundos, y a continuación disminuyó gradualmente hasta 0 mA. Este procedimiento promueve una sensación de hormigueo en la piel típica de la estimulación activa, evitando los efectos fisiológicos y secundarios de la estimulación real mantenida.

La intervención fue realizada siguiendo un procedimiento de cegado simple, en el que los participantes desconocían la condición de estimulación que recibían. Después de la intervención, todos los participantes fueron preguntados sobre posibles sensaciones de hormigueo causadas por la aplicación de tDCS o cualquier otro tipo de sensaciones en la piel o de efecto asociado a la intervención. La Figura 7 muestra la posición, el tamaño y la distancia entre los electrodos utilizados en este estudio. La Figura 8 representa la posición de los electrodos del estudio de acuerdo con el sistema internacional EEG 10-20, y una representación del cerebro humano en una visión dorsal que muestra la localización de la DLPFC con respecto a la posición de los electrodos de estimulación.



**Figura 7. Montaje de electrodos utilizado en el estudio 1.** A, imagen que muestra la configuración de electrodos (ánodo -amarillo- y cátodo -azul-) de este estudio. B, representación de la configuración de electrodos que muestra la posición de los electrodos de acuerdo con el sistema internacional electroencefalográfico (EEG) 10-20, el tamaño relativo y las distancias entre los bordes de cada uno de ellos. El tamaño de los electrodos ánodo (marcado en rojo) y cátodo (marcado en azul) fue de 5×5 cm (25 cm<sup>2</sup>) y 7×5 cm (35 cm<sup>2</sup>), respectivamente. La distancia entre los bordes de cada uno de los electrodos no fue en ningún caso inferior a 4 cm (imagen adaptada de Molero-Chamizo et al. (2019)).



**Figura 8. Representación de la localización de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), y lugar de colocación bihemisférica de los electrodos de acuerdo con el sistema internacional electroencefalográfico (EEG) 10-20 (ánodos posicionados sobre F3 y F4, y cátodos posicionados sobre Fp1 y Fp2). A, vista dorsal del cerebro humano que muestra en color rojo la localización de la DLPFC. B, localización de la DLPFC con respecto a la posición de electrodos EEG (imágenes obtenidas del software gratuito NIC 2.0 Neuroelectrics y adaptadas de Molero-Chamizo et al. (2019)).**

#### 4.1.2.3. Medida de agresividad

La agresividad autoinformada fue registrada utilizando una versión traducida al español (Andreu-Rodríguez et al., 2002; Vigil-Colet et al., 2005) del BAQ. El BAQ consiste en una escala formada por 40 ítems con selección de respuesta que ha sido validada en diferentes poblaciones. Los participantes han de seleccionar su respuesta a cada afirmación de agresividad listada en el cuestionario de la siguiente manera: el número más pequeño en la escala (1) significa que el estado de agresividad descrito es "extremadamente inusual para mí", y el número más grande en la escala (5) significa que el estado de agresividad descrito es "extremadamente característico para mí". Así, una mayor agresividad autoinformada se corresponde con una mayor puntuación. El BAQ incluye 4 dimensiones de agresividad (agresión física, ira, agresión verbal, y hostilidad), y el cuestionario ha mostrado una alta consistencia interna, y altos coeficientes de confiabilidad de prueba (Pan et al., 2018), y validez de constructo

(Gerevich et al., 2007). En la población de delincuentes incluida en un estudio (Diamond & Magaletta, 2006) se registraron puntuaciones más altas en las subescalas de BAQ en aquellos delincuentes con antecedentes de violencia, lesiones cerebrales, abuso infantil, custodia institucional, estancia en centros de tratamiento y rehabilitación para personas con dependencia a alcohol y/o drogas, o estancia en centros de acogida de menores, en comparación con delincuentes sin estos antecedentes.

#### 4.1.2.4. Diseño

De acuerdo con los registros oficiales de la prisión relativos al historial de los participantes, se conformaron dos grupos de reclusos en el estudio: aquellos con un historial de asesinato con violencia (asesinos,  $n = 15$ ), y presos con un historial de violencia sin comisión de asesinato (no asesinos,  $n = 26$ ). En cada uno de estos grupos, los participantes fueron asignados a una de dos condiciones de estimulación (real vs. simulada -sham-). El tamaño del grupo en las respectivas condiciones experimentales y de control fue el siguiente: no asesinos + tDCS anodal sobre la DLPFC (NM-anodal,  $n = 13$ ); no asesinos + tDCS sham (NM-sham,  $n = 13$ ); asesinos + tDCS anodal sobre la DLPFC (M-anodal,  $n = 8$ ); asesinos + tDCS sham (M-sham,  $n = 7$ ).

En el primer día de la intervención, todos los participantes completaron el BAQ inmediatamente antes de la primera sesión de tDCS (medidas Pre-tDCS). En los dos días siguientes se aplicó igualmente tDCS en las respectivas condiciones de estimulación, y al final de la tercera sesión de tDCS se registraron nuevamente las respuestas al cuestionario BAQ (medidas Post-tDCS). Con este procedimiento se obtuvieron medidas pre-intervención (primer día) y post-intervención (tercer día) en cada uno de los grupos de presos y condiciones de estimulación. Para obtener una medida de línea base de referencia, una muestra comunitaria de 51 estudiantes universitarios voluntarios (14 hombres y 37 mujeres) completó el BAQ en una única sesión, obteniendo así una medida referencial con la que comparar la agresividad autoinformada de cada uno de los grupos y condiciones antes de cualquier intervención.

#### 4.1.2.5. Análisis de datos

Para cada dimensión BAQ (versión completa, con 40 ítems) se realizó un ANOVA de una vía para analizar las diferencias entre las puntuaciones de línea base (pre-tDCS) de

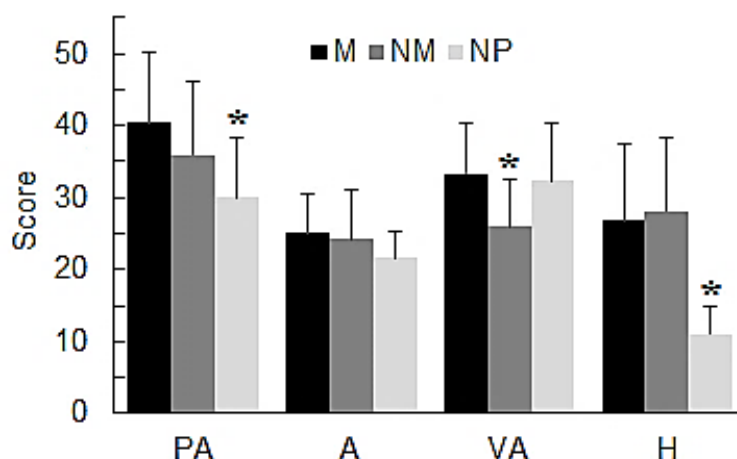
los grupos M (asesinos) y NM (no asesinos). Las puntuaciones de ambos grupos también se compararon con las del grupo de población comunitaria (no presos).

Se realizó un ANOVA mixto 2x2x2, con dos factores entre grupos, uno de ellos correspondiendo al factor grupo (N vs. NM), y el segundo factor correspondiendo con la condición de estimulación (real vs. sham), y un factor intrasujeto (factor medida, es decir, las medidas pre y post-estimulación), para analizar las puntuaciones de cada grupo y condición de estimulación en cada una de las cuatro dimensiones BAQ (variable dependiente). Las interacciones significativas se analizaron, en su caso, mediante comparaciones post-hoc *t* de Student con corrección de Bonferroni.

Los coeficientes de correlación entre edad, tipo de delito cometido y efectos asociados con la estimulación también fueron igualmente calculados dentro de cada grupo. Se realizó una prueba *chi*-cuadrado para analizar las posibles diferencias entre grupos en los porcentajes de identificación correcta de la respectiva condición de estimulación (real vs. sham). El nivel crítico de significatividad se estableció en  $p < 0.05$  en todos los tests estadísticos. El tamaño del efecto se calculó mediante la prueba eta cuadrado parcial ( $\eta_p^2$ ). Los análisis se realizaron utilizando el software de análisis estadístico SPSS.

#### 4.1.3. Resultados

No se produjeron efectos adversos graves durante o después de la aplicación de tDCS. En ambas condiciones de estimulación se reportaron sensaciones de hormigueo como único efecto adverso. La prueba *chi* cuadrado reveló que no hubo diferencias significativas entre los porcentajes observados y esperados de identificación correcta de la condición de estimulación [ $\chi^2(1, N = 41), p > 0.05$ ]. El ANOVA de una vía realizado para analizar las medidas de línea base (pre-tDCS) indicó que la puntuación media del grupo de asesinos fue mayor que la del grupo de no asesinos en la dimensión de agresión verbal ( $F(1, 39) = 11.729, p = 0.001, \eta_p^2 = 0.231$ ). No se encontraron diferencias en la línea base entre ambos grupos en las dimensiones de agresividad restantes. Cuando las medidas pre-tDCS de los grupos N y NM se compararon con las puntuaciones obtenidas en el cuestionario BAQ de la muestra de no prisioneros, se encontraron valores de agresividad basal más bajos en el grupo de no prisioneros en las dimensiones de agresión física ( $F(2, 89) = 8.839, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.166$ ) y hostilidad ( $F(2, 89) = 56.87, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.561$ ). Un resultado aparentemente inesperado se observó en relación con las puntuaciones del grupo de población comunitaria (no presos) en la dimensión de agresión verbal, toda vez que fueron más altas que aquellas del grupo de presos NM ( $F(2, 89) = 7.62, p = 0.001, \eta_p^2 = 0.146$ ) (Figura 9). Los resultados del ANOVA de medidas repetidas realizado para analizar las diferencias entre los grupos y condiciones de estimulación en cada una de las cuatro dimensiones del BAQ (en su versión completa, con 40 ítems) se muestran en la Tabla 1. La Figura 10 muestra las puntuaciones medias de cada grupo en cada dimensión del BAQ, antes y después de la intervención. La Figura 11 muestra las puntuaciones medias de cada grupo en cada dimensión del BAQ en su versión reducida (29 ítems), antes y después de la intervención.



**Figura 9. Puntuaciones medias previas a la intervención (Pre-tDCS) obtenidas en el cuestionario de agresión de Buss & Perry (1992) (BAQ, 40 ítems) en los grupos de presos asesinos (M), presos no asesinos (NM) y población neurotípica -no presos- (NP), y en cada dimensión del cuestionario.** Las barras de error muestran la desviación estándar. A, ira; H, hostilidad; PA, agresión física; VA, agresión verbal. (\*) diferencias significativas entre las puntuaciones medias con respecto a los otros dos grupos en cada dimensión del cuestionario ( $p < 0.05$ ) (imagen adaptada de Molero-Chamizo et al. (2019)).

El ANOVA mixto realizado para analizar los valores de la dimensión agresión física mostró un efecto principal significativo del factor tiempo (pre-tDCS vs. post-tDCS) ( $F(1, 37) = 13.233, p = 0.001, \eta_p^2 = 0.263$ ) y de la interacción entre los factores estimulación y tiempo ( $F(1, 37) = 14.307, p = 0.001, \eta_p^2 = 0.279$ ). Comparaciones post-hoc revelaron diferencias significativas entre los valores pre y post-anodal tDCS en cada uno de los grupos de presos, tanto el de asesinos ( $p < 0.001$ ) como el de no asesinos ( $p = 0.010$ ), encontrándose valores más altos en la línea base (pre-tDCS) en ambos grupos. No se hallaron diferencias pre-sham vs. post-sham tDCS en ninguno de los grupos de presos ( $p > 0.05$ ). Con respecto a las condiciones de estimulación, no se hallaron diferencias significativas entre los valores de la condición anodal y sham pre-estimulación en los grupos de presos asesinos ( $p = 0.878$ ) y no asesinos ( $p = 0.463$ ). Después de las tres sesiones de estimulación, los valores en la condición anodal tDCS fueron significativamente inferiores a los de la condición sham tDCS en el grupo de asesinos ( $p = 0.021$ ) pero no en el grupo de no asesinos ( $p = 0.546$ ).

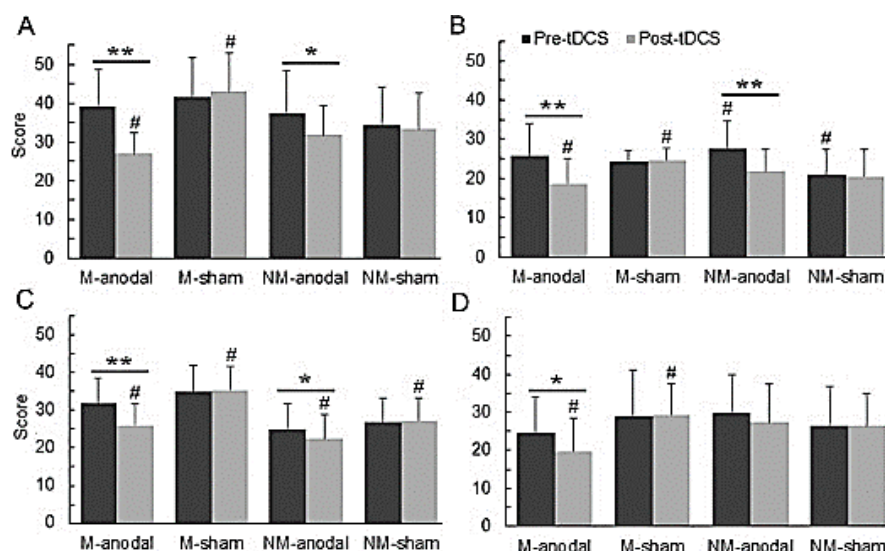


**Tabla 1.** Resultados de los ANOVAs de medidas repetidas realizados para analizar cada dimensión del Cuestionario de Agresión de Buss & Perry (1992) (BAQ) (en su versión completa, con 40 ítems).

ANOVA $2 \times 2 \times 2$	g.l.	valor $F$	valor $p$	$\eta_p^2$	Poder estadístico ( $1 - \beta$ )
<b>Agresión física</b>					
Grupo	1	1.556	0.220	0.040	0.229
Estimulación	1	2.274	0.140	0.058	0.312
Medida	1	13.223	0.001*	0.263	0.943
Grupo $\times$ Estimulación	1	3.238	0.080	0.080	0.418
Grupo $\times$ Medida	1	0.735	0.397	0.019	0.133
Estimulación $\times$ Medida	1	14.307	0.001*	0.279	0.958
Grupo $\times$ Estimulación $\times$ Medida	1	3.602	0.066	0.089	0.456
<b>Ira</b>					
Grupo	1	0.124	0.727	0.003	0.064
Estimulación	1	0.189	0.666	0.005	0.071
Medida	1	28.505	<0.001*	0.435	0.999
Grupo $\times$ Estimulación	1	2.681	0.110	0.068	0.358
Grupo $\times$ Medida	1	0.090	0.766	0.002	0.060
Estimulación $\times$ Medida	1	27.624	<0.001*	0.427	0.999
Grupo $\times$ Estimulación $\times$ Medida	1	0.745	0.394	0.020	0.134
<b>Agresión verbal</b>					
Grupo	1	11.540	0.002*	0.238	0.911
Estimulación	1	5.984	0.019*	0.139	0.664
Medida	1	7.389	0.010*	0.166	0.754
Grupo $\times$ Estimulación	1	0.591	0.447	0.016	0.116
Grupo $\times$ Medida	1	1.327	0.257	0.035	0.202
Estimulación $\times$ Medida	1	11.328	0.002*	0.234	0.906
Grupo $\times$ Estimulación $\times$ Medida	1	1.272	0.267	0.033	0.196
<b>Hostilidad</b>					
Grupo	1	0.350	0.558	0.009	0.089
Estimulación	1	0.584	0.450	0.016	0.116
Medida	1	4.142	0.049*	0.101	0.509
Grupo $\times$ Estimulación	1	2.237	0.143	0.057	0.308
Grupo $\times$ Medida	1	0.408	0.527	0.011	0.095
Estimulación $\times$ Medida	1	4.828	0.034*	0.115	0.572
Grupo $\times$ Estimulación $\times$ Medida	1	0.642	0.428	0.017	0.122

Se realizó un ANOVA mixto de tres vías (grupo  $\times$  condición de estimulación  $\times$  medida previa/posterior a la estimulación) para analizar las puntuaciones medias pre vs. post-estimulación de cada grupo (asesinos vs. no asesinos) y condición (anodal vs. sham) en cada uno de los cuatro factores del cuestionario de agresión de Buss & Perry (1992) (BAQ). \*  $p < 0.05$ . g.l., grados de libertad.

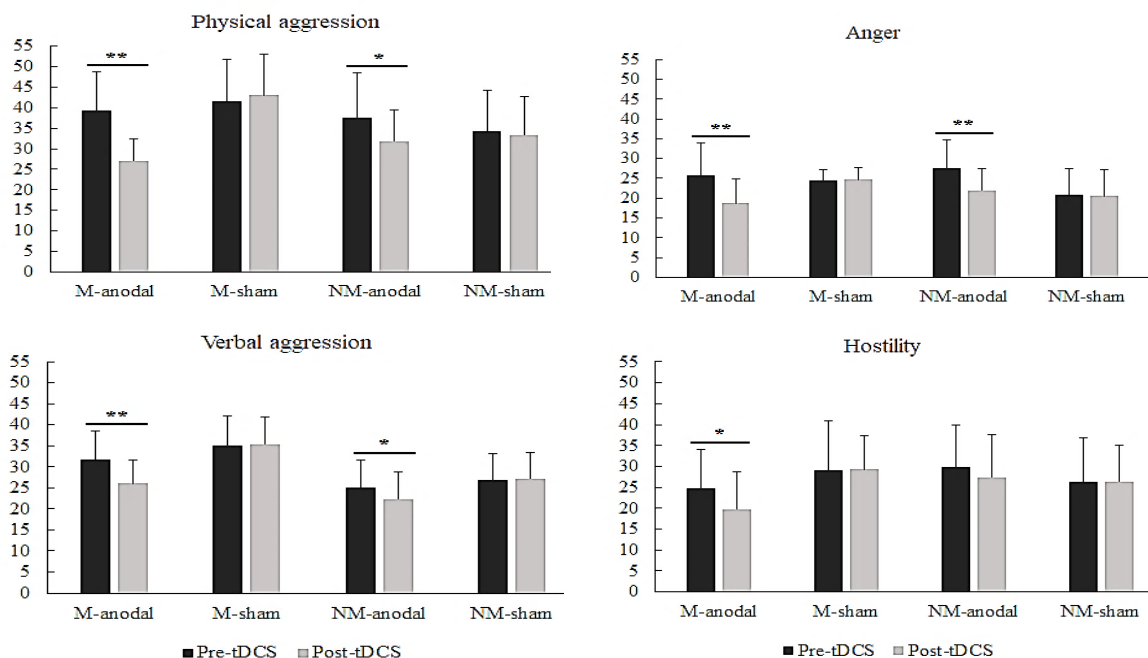
En la dimensión ira del BAQ, los resultados del ANOVA mostraron un efecto principal significativo del factor tiempo ( $F(1, 37) = 28.505, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.435$ ), así como una interacción significativa entre los factores estimulación y tiempo ( $F(1, 37) = 27.624, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.427$ ). Las comparaciones post-hoc revelaron diferencias significativas entre las condiciones experimentales pre-anodal tDCS y post-anodal tDCS, tanto en el grupo M ( $p < 0.001$ ) como en el grupo NM ( $p < 0.001$ ), con valores más altos registrados antes de la estimulación. No se hallaron diferencias significativas entre las condiciones pre-tDCS sham y post-tDCS sham en esta dimensión BAQ en ninguno de los grupos ( $p > 0.05$ ). Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas entre las condiciones anodal y sham pre-estimulación en el grupo de presos M ( $p = 0.634$ ), aunque sí se encontraron valores más bajos en la condición sham del grupo de presos NM ( $p = 0.033$ ). Los valores post-estimulación en la condición anodal tDCS fueron significativamente más bajos que aquellos de la condición sham en el grupo de presos M ( $p < 0.05$ ), pero no se hallaron estas diferencias en el grupo de presos NM ( $p = 0.563$ ).



**Figura 10. Puntuaciones medias de ambos grupos de presos (asesinos -M- vs. no asesinos -NM-) obtenidas en cada dimensión del Cuestionario de Agresión de Buss & Perry (BAQ) en su versión completa (40 ítems) (Buss & Perry, 1992).** Las barras de error muestran la desviación estándar. A, agresión física; B, ira; C, agresión verbal; D, hostilidad. (\*) y (\*\*), diferencias significativas entre pre y post-estimulación ( $p < 0.05$  y  $p < 0.001$ , respectivamente). (#), diferencias significativas entre las condiciones de estimulación anodal y sham dentro de cada grupo de presos ( $p < 0.05$ ) (imagen adaptada de Molero-Chamizo et al. (2019)).

El ANOVA realizado para analizar las puntuaciones obtenidas en la dimensión agresión verbal mostró efectos principales significativos de los factores grupo ( $F(1, 37) = 11.540$ ,  $p < 0.002$ ,  $\eta_p^2 = 0.238$ ), estimulación ( $F(1, 37) = 5.984$ ,  $p = 0.019$ ,  $\eta_p^2 = 0.139$ ), y tiempo ( $F(1, 37) = 7.389$ ,  $p < 0.010$ ,  $\eta_p^2 = 0.166$ ). La interacción entre los factores estimulación y tiempo también fue significativa ( $F(1, 37) = 11.328$ ,  $p = 0.002$ ,  $\eta_p^2 = 0.234$ ). Las comparaciones post-hoc revelaron diferencias significativas entre las condiciones pre-tDCS anodal y post-tDCS anodal, tanto en el grupo M ( $p < 0.001$ ) como en el grupo NM ( $p = 0.032$ ), con valores más altos pre-estimulación en ambos grupos. Al igual que en las anteriores dimensiones de agresividad, las diferencias entre las condiciones pre-tDCS sham y post-tDCS sham no resultaron significativas en ninguno de los grupos ( $p > 0.05$ ). No se hallaron diferencias significativas entre las condiciones de tDCS anodal y sham antes de la estimulación (línea base) en ninguno de los grupos de presos, M ( $p = 0.426$ ) o NM ( $p = 0.431$ ). Las medidas post-estimulación en la condición anodal tDCS

fueron significativamente inferiores a las de la condición de estimulación sham tDCS, tanto en el grupo M ( $p = 0.002$ ) como en el grupo NM ( $p = 0.010$ ).



**Figura 11.** Puntuaciones medias de ambos grupos de presos (asesinos -M- vs. no asesinos -NM-) obtenidas en cada dimensión del Cuestionario de Agresión de Buss & Perry (BAQ) en su versión reducida (29 ítems) (Buss & Perry, 1992). Las barras de error muestran la desviación estándar. (\*) y (\*\*), diferencias significativas entre pre y post-estimulación ( $p < 0.05$  y  $p < 0.001$ , respectivamente).

Finalmente, el ANOVA de los valores obtenidos en la dimensión hostilidad mostró un efecto principal significativo del factor tiempo ( $F(1, 37) = 4.142$ ,  $p = 0.049$ ,  $\eta_p^2 = 0.101$ ), y una interacción significativa entre los factores estimulación y tiempo ( $F(1, 37) = 4.828$ ,  $p = 0.034$ ,  $\eta_p^2 = 0.115$ ). Las comparaciones post-hoc revelaron diferencias significativas entre las condiciones experimentales pre-tDCS anodal y post-tDCS anodal en el grupo M ( $p = 0.013$ ), pero no en el grupo NM ( $p > 0.05$ ), con valores más altos antes de la estimulación (línea base). Las diferencias entre las condiciones experimentales pre-tDCS sham y post-tDCS sham no resultaron significativas en ninguno de los grupos ( $p > 0.05$ ). No se encontraron diferencias significativas entre las condiciones de estimulación anodal y sham antes de la estimulación en el grupo M ( $p = 0.500$ ) o NM ( $p = 0.418$ ). Los valores en la condición experimental post-tDCS anodal fueron más bajos

que aquellos de la condición post-tDCS sham en el grupo M ( $p < 0.05$ ), pero no en el grupo NM ( $p = 0.824$ ).

No se encontró correlación entre la edad y los efectos posteriores a la estimulación en el grupo M; el coeficiente de correlación de Pearson para las dimensiones agresión física, ira, agresión verbal y hostilidad fue, respectivamente,  $r = -0.03, -0.19, 0.2, -0.2$ ;  $p > 0.05$ . Para el grupo NM, los valores de correlación en las mismas dimensiones fueron  $r = -0.12, 0.12, -0.2, 0.03$ ;  $p > 0.05$ . Tampoco se halló correlación en estas dimensiones de agresión entre el tipo de delito y los efectos posteriores a la estimulación en ninguno de los grupos, M ( $r = 0.2, 0.11, 0.2, 0.2$ ;  $p > 0.05$ ) o NM ( $r = -0.2, -0.04, -0.16, 0.2$ ;  $p > 0.05$ ).

#### 4.1.4. Discusión

El presente estudio incluyó una muestra de hombres encarcelados, con un alto potencial de agresión, de acuerdo con los delitos cometidos, y una población neurotípica comunitaria en la que se evaluó únicamente el nivel basal de agresividad sin intervención. Las diferencias en la línea base encontradas entre prisioneros y no prisioneros en dos de las cuatro dimensiones de agresión del BAQ son compatibles con este elevado grado de agresividad presupuesto en los grupos encarcelados. La agresividad basal pre-intervención en ambos grupos de reclusos no difirió en 3 de las 4 dimensiones. En la dimensión de agresión verbal, no obstante, las puntuaciones del grupo de asesinos fueron significativamente más altas con respecto al grupo de no asesinos. En los dos grupos de reclusos, las sesiones múltiples de anodal tDCS aplicada bihemisféricamente sobre la DLPFC redujeron la autopercepción de agresividad, en comparación con la línea base. Este efecto fue consistente en las 4 dimensiones BAQ de agresión evaluadas en el grupo de asesinos, y en 3 de las 4 dimensiones BAQ en el grupo de no asesinos.

En las comparaciones intragrupo de las condiciones anodal vs. sham se encontraron valores significativamente más bajos en todas las dimensiones BAQ después de la aplicación de estimulación real en el grupo de asesinos. En el grupo de no asesinos también se observaron puntuaciones más bajas después de la estimulación real, en comparación con la estimulación sham, pero en este caso solo en la dimensión de agresión verbal. Por lo tanto, la aplicación de tDCS anodal tuvo una incidencia comparable entre ambos grupos, aunque se asoció con un efecto más general en el grupo de asesinos, de acuerdo con los resultados obtenidos en cada una de las dimensiones de agresividad evaluadas. Esta diferencia menor en los aspectos de la agresión influenciados por el procedimiento de estimulación puede deberse a diferencias de línea base entre asesinos vs. no asesinos con respecto a las medidas de agresividad. Así, en la condición anodal se encontraron diferencias significativas en la línea base entre M y NM únicamente en la dimensión de agresión verbal (mayores puntuaciones basales en el grupo de asesinos). No obstante, esta diferencia entre asesinos y no asesinos en la condición anodal se restringió tras la intervención a la dimensión hostilidad, pero no a la dimensión de agresión verbal. Alternativamente, esta

ligera diferencia entre grupos también puede atribuirse a una respuesta diferente de la DLPFC a la estimulación en el grupo con niveles de agresividad aparentemente mayores. Independientemente de estas diferencias menores entre ambos grupos, estos hallazgos son consistentes con resultados previos de diversas investigaciones orientadas al estudio del papel de la PFC en la agresividad (Dambacher et al., 2015a; Witte et al., 2009).

Los hallazgos de esta investigación son también congruentes con los de otros estudios que han explorado mediante otras técnicas y procedimientos de neuromodulación la participación de la DLPFC en la conducta agresiva. Así, se ha observado un efecto de la rTMS aplicada sobre la DLPFC derecha e izquierda sobre el comportamiento agresivo reactivo y proactivo, respectivamente, utilizando el SOP (Perach-Barzilay et al., 2013). Considerando que la aplicación de tDCS bilateral (1.5 mA, durante aproximadamente 21 min) sobre el giro frontal inferior (F7 y F8), con diferente polaridad en cada hemisferio (anodal en hemisferio derecho-catodal en hemisferio izquierdo, y anodal izquierdo-catodal derecho), no se ha asociado con efectos significativos sobre medidas de agresión (Dambacher et al., 2015b), el efecto obtenido con el protocolo utilizado en el presente estudio puede considerarse altamente específico. Esta especificidad puede fundamentarse en el área frontal objetivo de la estimulación (DLPFC) y/o en el hecho de que, a diferencia del estudio de Dambacher et al. (2015b), cuyo protocolo incluyó diferentes polaridades de estimulación para cada hemisferio, en el presente estudio se aplicó corriente anodal bihemisféricamente, es decir, en ambas regiones, derecha e izquierda, de la DLPFC.

Respecto a los mecanismos propuestos subyacentes al efecto sobre la agresividad de la aplicación bilateral de anodal tDCS sobre la DLPFC, la evidencia previa sugiere que la PFC es un importante sustrato anatómico de la red cortical involucrada en la agresión (Repple et al., 2017), en la cual, la DLPFC es un componente relevante (Klasen et al., 2013). Algunos datos específicos apuntan a una interacción entre la DLPFC y la amígdala en el control de los comportamientos agresivos. En un estudio de neuroimagen, la administración de quetiapina (un antipsicótico atípico) aumentó la conectividad funcional de esta red cortico-subcortical relacionada con la agresión, y se asoció con una reducción de la agresividad (Klasen et al., 2013). La conectividad funcional entre la PFC

y la amígdala también está involucrada en la regulación de las emociones negativas (Banks et al., 2007), lo cual podría constituir un mecanismo potencial para el control del comportamiento agresivo.

Más allá de estas conexiones, las redes intra-prefrontales también parecen estar implicadas en las reacciones agresivas (Chester & DeWall, 2019). La evidencia sugiere que una actividad reducida en la PFC y en su dinámica de conectividad funcional promueve un patrón de conducta agresiva, probablemente debido a que el mecanismo de control "de arriba abajo (top-down)" de la PFC responsable de la modulación de los comportamientos agresivos se ve limitado (Siever, 2008). En este contexto, nosotros elaboramos la hipótesis de que una mejora en la excitabilidad y la actividad de la DLPFC bilateral mediante anodal tDCS bihemisférica se asociaría con una potencial reducción de las tendencias agresivas. Los hallazgos del presente estudio son congruentes con esta hipótesis. Las puntuaciones reducidas en el BAQ observadas tras la intervención de estimulación real indican un efecto de la tDCS aplicada sobre la DLPFC (o quizás más generalmente sobre la PFC /lóbulo frontal) modulador de la agresividad.

Si bien los resultados del presente estudio muestran un efecto evidente de la aplicación de tDCS sobre la autopercepción de agresividad en una población reclusa, algunos factores podrían limitar el alcance de los resultados. El procedimiento de intervención fue de simple ciego, debido a que solo se permitía el acceso de un único investigador a la prisión y no se disponía de dispositivos con códigos asignados a cada condición de estimulación que permitiera el doble ciego. Además, la corriente aplicada para inducir alteraciones de la excitabilidad de la DLPFC fue únicamente corriente anodal. La adición de un grupo con estimulación catodal sobre esta región podría aportar más información respecto a la especificidad de los resultados. Desde un punto de vista teórico, si la agresión está relacionada con la correcta actividad de la DLPFC, la aplicación de corriente catodal en esta región podría potencialmente aumentar la agresividad autopercebida, considerando su demostrado mecanismo de reducción de la excitabilidad cortical, al menos en regiones de la red motora (Batsikadze et al., 2013; Nitsche & Paulus, 2000). Debido a esta posibilidad, no resultó un objetivo aceptable la comprobación de este efecto contrario en nuestra población de estudio. Por otra parte, dado que en nuestro protocolo de estimulación los cátodos se colocaron sobre la región



frontopolar, el efecto de la estimulación prefrontal podría deberse no solo a las respectivas alteraciones en la excitabilidad de la DLPFC, sino también a la influencia de la distribución de la corriente catodal sobre las áreas frontopolares, o incluso a la distribución efectiva del campo eléctrico sobre otras regiones prefrontales, como la vmPFC. No obstante, el cálculo y la simulación de los campos eléctricos inducidos a partir de la configuración de electrodos del presente estudio (que se describirá en el estudio 3) revelan que el pico de intensidad en este estudio se localizó en la DLPFC, y que la distribución alcanzó, en efecto, la corteza vmPFC, pero con intensidades notablemente más bajas.

Aunque la especificidad de la colocación de los electrodos tDCS es importante para reproducir los efectos de esta técnica, los resultados del presente estudio pueden considerarse una evidencia, más allá de la certidumbre de la focalidad del efecto, de la posibilidad de modular la percepción de agresividad mediante métodos no invasivos de estimulación cerebral. En estudios futuros, la implementación de procedimientos tDCS más focales, como aquellos derivados del uso de electrodos múltiples con configuraciones en anillo (HD-tDCS multicanal), podría proporcionar información más precisa sobre las áreas corticales específicas involucradas en los efectos de la estimulación. Asimismo, el efecto de la estimulación selectiva de la DLPFC frente a la estimulación de otras áreas frontales podría compararse directa y sistemáticamente mediante HD-tDCS para poder dilucidar la participación funcional de las distintas regiones prefrontales específicamente en agresividad con un mayor grado de certidumbre.

Por otro lado, la medida de resultados de este estudio se limitó al uso de un cuestionario de agresión autoinformada, y puede argumentarse aquí que la agresión reactiva/proactiva y la agresión autoinformada no dependen necesariamente de los mismos mecanismos cerebrales. No obstante, el impacto de la estimulación sobre la DLPFC podría no estar restringido a la agresión percibida, puesto que se ha observado que la aplicación de anodal tDCS (2 mA, 12.5 min) sobre la DLPFC derecha (con el cátodo colocado sobre la DLPFC izquierda) reduce la agresión proactiva en una muestra de hombres utilizando como medida de resultado tareas basadas en el TAP (Dambacher et al., 2015a). Esta posibilidad ha de ser explorada sistemáticamente en futuros estudios.

Además, en la presente investigación se aplicó tDCS sobre la DLPFC de cada hemisferio, siguiendo la lógica de estudios anteriores (Choy et al., 2018) que sugieren una participación bihemisférica de esta región cortical en agresividad. Sin embargo, la aplicación de corriente anodal bihemisférica hace imposible explorar la contribución relativa del hemisferio izquierdo y derecho a la reducción de la agresividad. Por lo tanto, la relevancia funcional de cada hemisferio en la agresividad habrá de ser explorada sistemáticamente en futuros estudios que contrasten la eficacia de la estimulación anodal (o catodal) unilateral y bilateral de la DLPFC. Por otro lado, la exploración de los efectos fisiológicos del protocolo de estimulación utilizado hubiera proporcionado información valiosa para evaluar los potenciales mecanismos neurofisiológicos relacionados con las medidas de agresión, pero esta exploración no fue posible en el contexto institucional en el que se llevó a cabo el estudio. Además, la inclusión de una población comunitaria (no presos) como un grupo control de estimulación añadido podría haber fortalecido aún más las conclusiones derivadas de los resultados, y podría ayudar a definir la eficacia de la intervención para reducir la agresividad autoinformada exclusivamente en una población atípica o a través de un impacto más general en otras poblaciones de estudio. Finalmente, debido a las características del medio físico en el que se realizó el estudio, la evaluación de potenciales efectos a largo plazo de la estimulación resultó inaccesible. Nuevos estudios, deberían incluir, pues, medidas de resultados en diferentes momentos temporales para explorar la duración de los posibles efectos de la intervención.

Debido a que un determinante importante de la conducta agresiva es la impulsividad y la reacción psicomotora, y dado que se conoce el efecto de la estimulación anodal aplicada sobre M1 en tareas de RT (Molero-Chamizo et al., 2018), una nueva hipótesis surge respecto a la posibilidad de que la modulación de regiones anatómica y funcionalmente conectadas con M1, como la PPC (Rivera-Urbina et al., 2015), induzca igualmente cambios en la ejecución de tareas de RT. La comprobación de esta hipótesis ayudaría, asimismo, a entender el potencial de la tDCS para modular funciones corticales relacionadas (como la conducta agresiva y la impulsividad en la ejecución motora), y permitiría explorar los mecanismos corticales implicados en dichas

funciones. Este fue el objetivo del Experimento 2, que se describirá en la siguiente sección.

#### 4.1.5. Conclusiones

En conclusión, tres sesiones consecutivas de anodal tDCS aplicada bilateralmente sobre ambas regiones de la PFC redujeron en hombres con alto potencial de agresión la agresividad autopercebida medida a través del BAQ. Este efecto fue constante en las diferentes dimensiones de agresión y fue similar en ambos grupos de presos, asesinos y no asesinos, aunque un efecto en el conjunto de las dimensiones solo fue evidente en el grupo de asesinos. Los resultados de este estudio piloto pueden promover la realización de estudios futuros dirigidos a explorar los aspectos mecanicistas de estos efectos en mayor detalle, incluyendo la aplicación separada de estimulación anodal y catodal, tanto unilateral como bilateral, y a evaluar los efectos de la tDCS en el comportamiento agresivo real y en determinados cuadros clínicos caracterizados por conductas agresivas.



## **4.2. ESTUDIO 2: Efectos de anodal tDCS aplicada sobre la PPC en impulsividad y tiempo de reacción psicomotora**



#### 4.2.1. Introducción

Como se ha descrito anteriormente, la tDCS ha mostrado potencial para inducir plasticidad de tipo LTP, que puede asociarse con efectos duraderos en diferentes dominios cognitivos, emocionales y motores (Nitsche et al., 2005; Nitsche, Liebetanz, Antal, et al., 2003; Nitsche, Liebetanz, Lang, et al., 2003; Nitsche & Paulus, 2001, 2011; Stagg et al., 2009). La aplicación de tDCS sobre la M1 ha demostrado mejorar el RT en tareas motoras simples (Molero-Chamizo et al., 2018), así como el aprendizaje de habilidades motoras (Antal, Nitsche, Kincses, et al., 2004; Nitsche, Schauenburg, Lang, et al., 2003; Reis et al., 2009; Wade & Hammond, 2015). Las tareas de RT simples son herramientas útiles para evaluar procesos motores relativamente elementales mediante respuestas go/no-go que implican un control inhibitorio (Miller & Low, 2001; Niemi & Näätänen, 1981).

En tareas simples de RT, la inducción de neuroplasticidad podría no ser necesaria para reducir el tiempo de respuesta. En estas tareas, la modulación de la actividad cortical y la excitabilidad dependiente de la intervención podría ser suficiente para modificar el rendimiento (Antal et al., 2014). Como consecuencia, el efecto de la estimulación en la rapidez de respuesta psicomotora (y menos probablemente en la precisión) podría verse menos afectado por el *timing* de la estimulación en relación con el desempeño de la tarea, es decir, el efecto podría ser equiparable cuando la estimulación se aplica durante (*online*) o antes (*offline*) de la ejecución de la tarea de RT. Sin embargo, en tareas simples de RT, el intervalo de tiempo entre estimulación y ejecución de la tarea sí podría determinar los resultados (Carlsen et al., 2015; Filmer et al., 2013). En estos casos, el momento de aplicación de la tDCS en relación con la ejecución de la tarea resultaría un factor determinante de la eficacia de esta técnica para modular los tiempos de respuesta psicomotora (Molero-Chamizo et al., 2018). En intervalos de tiempo superiores a 30 minutos entre la aplicación de M1 anodal tDCS y la ejecución, el demostrado efecto de la estimulación sobre el RT se desvanece (Molero-Chamizo et al., 2018). Estos hallazgos sugieren que los cambios en la excitabilidad de la M1 inducidos mediante anodal tDCS pueden mejorar la reacción psicomotora, y muestran que estos efectos dependen críticamente del intervalo de tiempo entre la estimulación y el desempeño de la tarea (Molero-Chamizo et al., 2018). Sin embargo, se



desconoce si este efecto dependiente del intervalo de tiempo entre estimulación y ejecución se reproduce cuando la intervención se dirige a targets diferentes de la red motora, como la PPC. Rivera-Urbina et al. (2015) han inducido alteraciones plásticas de las conexiones corticales parietomotoras mediante tDCS en humanos sanos. Estos autores midieron la inducción de cambios neuroplásticos en la forma de alteraciones en la excitabilidad corticoespinal vía MEPs utilizando pulsos simples de TMS antes y después de la aplicación de anodal vs. catodal tDCS sobre la PPC izquierda, y 3 cm posterior o lateral a esta región como una condición control, para explorar la especificidad espacial de los efectos de PPC tDCS. Los cambios en la excitabilidad cortical se evaluaron asimismo mediante registros TMS de los procesos de inhibición intracortical de intervalo corto/facilitación intracortical (SICI/ICF) antes y después de la aplicación de PPC tDCS. Los resultados mostraron alteraciones en los parámetros de excitabilidad cortical dependientes de la polaridad asociadas a la estimulación en la PPC. Las respectivas alteraciones en la excitabilidad corticoespinal inducidas mediante PPC tDCS se prolongaron al menos 120 min después de la estimulación. Estos resultados muestran un efecto de la estimulación de áreas de la red motora distantes a M1 sobre la excitabilidad de M1. La especificidad espacial de los efectos hallada en este estudio y el impacto en las conexiones entre la M1 y la PPC sugieren un efecto relevante de la estimulación impulsado por la conectividad cortico-cortical (Rivera-Urbina et al., 2015). Dadas las conexiones funcionales y anatómicas entre M1 y PPC aquí descritas (Rivera-Urbina et al., 2015), el efecto de la estimulación sobre el RT dependiente del *timing* de la estimulación debería explorarse igualmente con respecto a la PPC. En esta tesis doctoral se analizará el efecto de anodal tDCS aplicada sobre la PPC en una tarea de RT simple, con un intervalo de tiempo entre estimulación y ejecución de la tarea de 30 minutos (intervalo en el que las mejoras en los RTs inducidas por M1 anodal tDCS se desvanecen), como parte de un proyecto general de investigación en el que se exploran además otros intervalos de tiempo (0 y 60 minutos post-estimulación).

La M1 y la PPC son componentes principales de la red frontoparietal de aprendizaje motor explícito e implícito (Deiber et al., 1997; Gonzalez et al., 2016; Lin et al., 2012; Sakurada et al., 2019). Las representaciones de secuencias motoras adquiridas se han asociado con la actividad de la PPC, y este proceso parece ser independiente del efector

cortical, es decir, de las respuestas motoras específicas de la tarea (Grafton et al., 1998). En cambio, la actividad de la M1 está relacionada con las etapas tempranas de aprendizaje de secuencias motoras, y es un efector específico de las respuestas motoras requeridas en la tarea (Grafton et al., 1995).

Diversos estudios han mostrado cambios en la actividad de M1 y otras áreas de esta red de aprendizaje motor, como la corteza premotora (PM), el área motora suplementaria (SMA) y la PPC, durante la realización de una tarea de aprendizaje motor implícito como la tarea de tiempo de reacción serial (SRTT) (Grafton et al., 1995, 1998, 2002). Mediante el empleo de tareas SRTT se pueden explorar las distintas etapas de aprendizaje motor y formación de memoria, las cuales involucran mecanismos y nodos específicos de la red motora (Dudai et al., 2015; Gonzalez & Burke, 2018; Klinzing et al., 2019).

Con respecto al estudio de la contribución específica de los componentes de la red motora a la dinámica temporal del aprendizaje motor, la utilización de tDCS, así como de otras técnicas de neuromodulación, como, por ejemplo, la rTMS (Karabanov et al., 2012; Koch & Rothwell, 2009), está permitiendo obtener explicaciones mecanicistas y causales en las distintas fases del aprendizaje (Hashemirad et al., 2017; Orban De Xivry et al., 2011). A diferencia de la evidencia obtenida respecto a la estimulación de M1 y su efecto sobre la ejecución motora en tareas de RT, y la relevancia de los intervalos de tiempo entre estimulación y ejecución en estos procedimientos (Molero-Chamizo et al., 2018), el efecto de la estimulación en un nodo de la red motora (la PPC) conectado estructural y funcionalmente con M1 en estas tareas, y bajo diferentes intervalos de tiempo entre estimulación y ejecución, no se ha explorado previamente. Dado que este posible efecto no ha sido analizado en investigaciones previas, en este estudio se exploró el efecto de anodal tDCS aplicada sobre la PPC izquierda en la ejecución en una tarea de RT simple. Se incluyó un intervalo de tiempo entre estimulación y ejecución motora de 30 min, con el fin de comprobar si el efecto observado mediante M1 tDCS bajo este intervalo (Molero-Chamizo et al., 2018) se reproduce. Dadas las conexiones anatómicas y funcionales entre M1 y PPC, nosotros hipotetizamos que la aplicación de anodal tDCS sobre la PPC izquierda tiene un impacto medible sobre los RTs incluso cuando se introduce un intervalo de tiempo de 30 min, intervalo este asociado a una

mejora débil en los RTs en comparación con la ejecución inmediata tras la estimulación de M1. Los resultados de este estudio podrían ayudar a clarificar la función de la PPC en la ejecución motora en tareas de RT, y a determinar la implicación diferencial de la PPC y M1 en tareas simples de RT. Los resultados podrían aportar además evidencias de la utilidad de la tDCS como herramienta para estudiar los mecanismos biológicos del control motor inhibitorio y conocer así las posibles relaciones causales entre la PPC y los procesos de control motor inhibitorio.

#### 4.2.2. Método

##### 4.2.2.1. Participantes

Veinticinco voluntarios diestros, 16 mujeres y 9 hombres (Edad media = 21.04, DT = 4.58), participaron en el estudio. Todos los participantes declararon en la hoja de consentimiento informado la ausencia de enfermedad sistémica o trastornos neurológicos o psiquiátricos, y no estar bajo medicación activa del sistema nervioso central, que fueron considerados criterios de exclusión. Se establecieron como criterios de inclusión que los participantes del estudio fuesen diestros y se encontraran dentro del rango de edad de 18-60 años. Además, los participantes fueron instruidos para evitar el consumo de alcohol y cafeína en el día del experimento y firmaron voluntariamente la hoja de consentimiento informado escrito que fue facilitada antes de la participación en el estudio. Igualmente, antes del inicio del estudio, los participantes completaron varios cuestionarios: una versión en español del *Edinburgh Handedness Inventory* (Bryden, 1977; Oldfield, 1971), utilizado para evaluar la mano dominante, y una versión con traducción propia al español del Cuestionario de sensaciones relacionadas con tES (TES), de Antal et al. (2017). El Comité de Ética de la Universidad de Huelva aprobó la investigación y los procedimientos experimentales. El estudio cumple con el código de Ética de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (versión de la 64ª Asamblea General, octubre de 2013).

##### 4.2.2.2. Procedimiento

###### *tDCS*

Se aplicó anodal tDCS sobre la PPC mediante un estimulador de corriente constante proporcionada por una batería de 9V (TCT Research LTD tDCS Stimulator, TST Kwoloon, Hong Kong) (Brennan et al., 2017; Wexler, 2015). Se utilizaron dos electrodos de caucho conductor posicionado cada uno entre dos esponjas empapadas en solución salina para facilitar la conductancia eléctrica. El ánodo se colocó sobre la región correspondiente a la PPC, de acuerdo con el sistema internacional EEG 10-20 de posición de electrodos (posición P3) (Herwig et al., 2003; Klem et al., 1999). El electrodo de retorno (cátodo) se colocó sobre la región supraorbitaria del hemisferio derecho (Fp2, de acuerdo con el sistema internacional EEG 10-20). Los electrodos se fijaron en la cabeza mediante unas bandas elásticas de sujeción hidrófobas (CMUS1209, Caputron Universal Strap, EE.UU.).

El tamaño de los electrodos ánodo y cátodo fue de 5x5 cm (25 cm<sup>2</sup>) y 5x7 cm (35 cm<sup>2</sup>), respectivamente. Se aplicó estimulación durante 15 min a una intensidad de 1.5 mA (densidad de corriente de 0.06 mA/cm<sup>2</sup> bajo el ánodo, y 0.04 mA/cm<sup>2</sup> bajo el cátodo). La intensidad de estimulación aumentó gradualmente durante 10 seg al principio de la intervención hasta alcanzar 1.5 mA, y disminuyó gradualmente 10 seg antes del final de la estimulación hasta alcanzar 0 mA de intensidad. En la condición sham tDCS, la intensidad de corriente aumentó gradualmente durante 10 seg al principio hasta alcanzar igualmente 1.5 mA, e inmediatamente después disminuyó a 0 mA. Veinte segundos antes de finalizar el periodo de estimulación, de nuevo la intensidad de corriente aumentó durante 10 seg hasta alcanzar 1.5 mA, y a continuación disminuyó a 0 mA, con el fin de promover la sensación de hormigueo típica de la estimulación real, pero evitando los efectos fisiológicos y conductuales de la estimulación continuada. Durante el resto de la sesión de estimulación no se administró corriente. Los participantes, así como el investigador principal, fueron cegados para las condiciones (anodal vs. sham) de tDCS. Tras acabar la sesión de estimulación, se solicitó a los participantes que completaran el TES.

#### *Tarea simple de tiempo de reacción (RT)*

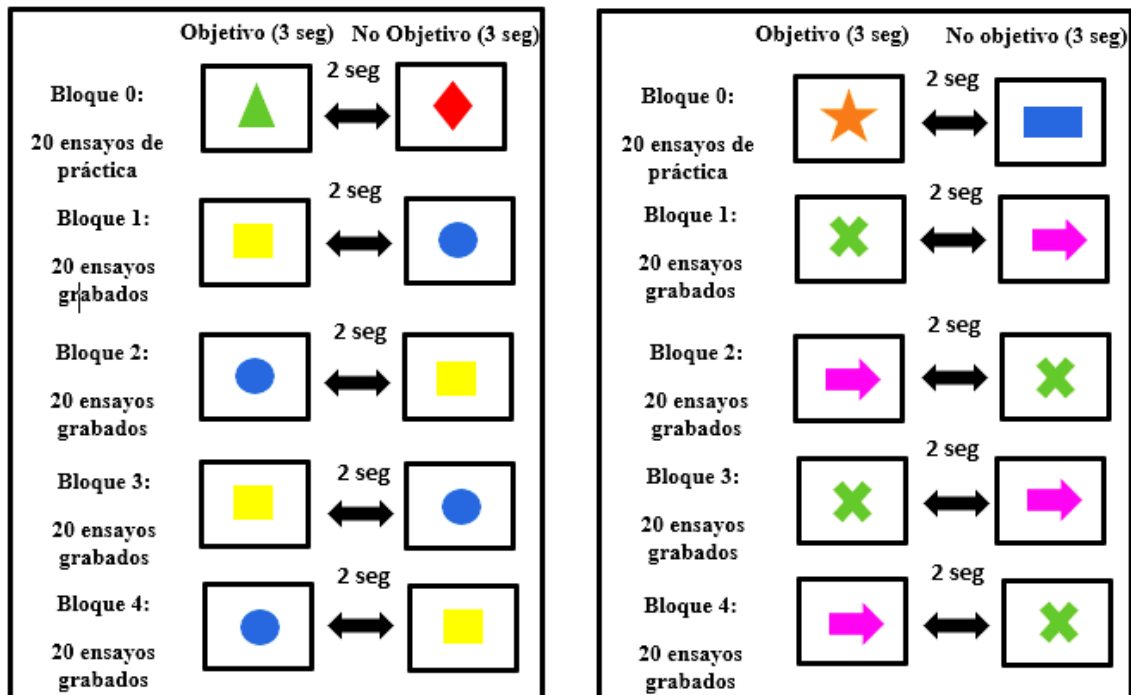
De acuerdo con el estudio de Molero-Chamizo et al. (2018), los intervalos de tiempo entre estimulación y ejecución determinan el efecto de M1 anodal tDCS en una tarea de RT. Dado que en dicho estudio el efecto de la estimulación se debilita tras un intervalo post-tDCS de 30 min, en esta tesis doctoral se reproducirá este mismo procedimiento, pero dirigiendo la neuromodulación a un target diferente de la red motora (la PPC), con el fin de comprobar si la estimulación en esta otra zona reproduce los efectos inducidos mediante M1 tDCS cuando se implementa este intervalo de tiempo específico. Como se ha mencionado anteriormente, en un proyecto más general se analizarán igualmente otros intervalos de tiempo entre estimulación y ejecución.

Los participantes realizaron una tarea de RT simple (go/no-go) frente a una pantalla de ordenador (19 pulgadas) ubicada a unos 50 cm de distancia de la visión del participante. Con el fin de evitar posibles efectos debidos a la repetición de la tarea, utilizamos dos versiones de la misma tarea cuyo orden de presentación antes y después de la aplicación de tDCS fue aleatorizado entre los participantes. En cada una de las

tareas aparecían diferentes imágenes de formas geométricas de aproximadamente 15 cm<sup>2</sup> de tamaño (versión 1: triángulo verde o rombo rojo para el bloque de práctica, y círculo azul o cuadrado amarillo para los cuatro bloques experimentales, y versión 2: estrella naranja o rectángulo azul para el bloque de práctica, y cruz verde o flecha rosa para los cuatro bloques experimentales), las cuales se mostraban aleatoriamente en el centro de la pantalla de la computadora durante 3.000 ms. Los participantes recibieron la instrucción de responder lo más rápido posible únicamente al estímulo objetivo (un estímulo con una determinada forma y color que, de acuerdo con las instrucciones al principio de cada bloque, constituía el estímulo objetivo) entre los dos estímulos que eran presentados aleatoriamente en la pantalla a lo largo de cada bloque de la tarea. El participante no debía responder a los estímulos presentados que no eran objetivos en cada bloque. Las respuestas se realizaban presionando la barra espaciadora del teclado conectado al ordenador de presentación de la tarea.

La tarea incluyó un total de 100 ensayos distribuidos en cinco bloques de 20 ensayos cada uno (el primer bloque consistía en una prueba para comprobar la comprensión de la tarea, y, por tanto, estos resultados no fueron analizados). El intervalo inter-estímulo se fijó en 2.000 ms. En las primeras 20 presentaciones de la tarea (correspondientes al primer bloque de prueba), se mostraron las respectivas figuras de cada versión (en la versión 1: triángulo verde o rombo rojo, y en la versión 2: estrella naranja o rectángulo azul) para familiarizar a los participantes con el procedimiento experimental. En el primer bloque de ensayos de prueba, se proporcionaba feedback sobre el rendimiento a los participantes, para asegurar que en la realización de los siguientes ensayos experimentales el participante realizaba la tarea con plena comprensión de las instrucciones. En los cuatro bloques restantes (bloques experimentales), aparecía el resto de estímulos (en la versión 1: círculo azul y cuadrado amarillo, y en la versión 2: cruz verde y flecha rosa). En cada bloque experimental, las instrucciones determinaban cuál de los dos estímulos de cada versión constituía el estímulo objetivo, y la presentación de ambos (objetivo y no objetivo) era aleatorizada a lo largo de cada bloque. De esta manera, en cada versión de la tarea, cada estímulo experimental se presentó dos veces como estímulo objetivo en un orden aleatorizado a lo largo de los cuatro bloques experimentales. La duración de cada versión de la tarea no superó los

9.5 min. Se registró el intervalo de tiempo entre la presentación del estímulo objetivo y la respuesta, es decir, el RT. También se registraron los errores de omisión (es decir, ausencia de respuesta en un ensayo que requería respuesta) y de comisión (respuesta en un ensayo que no requería respuesta). La Figura 12 muestra los estímulos y la secuencia de ejecución en cada versión de la tarea de RT simple utilizada en este estudio.

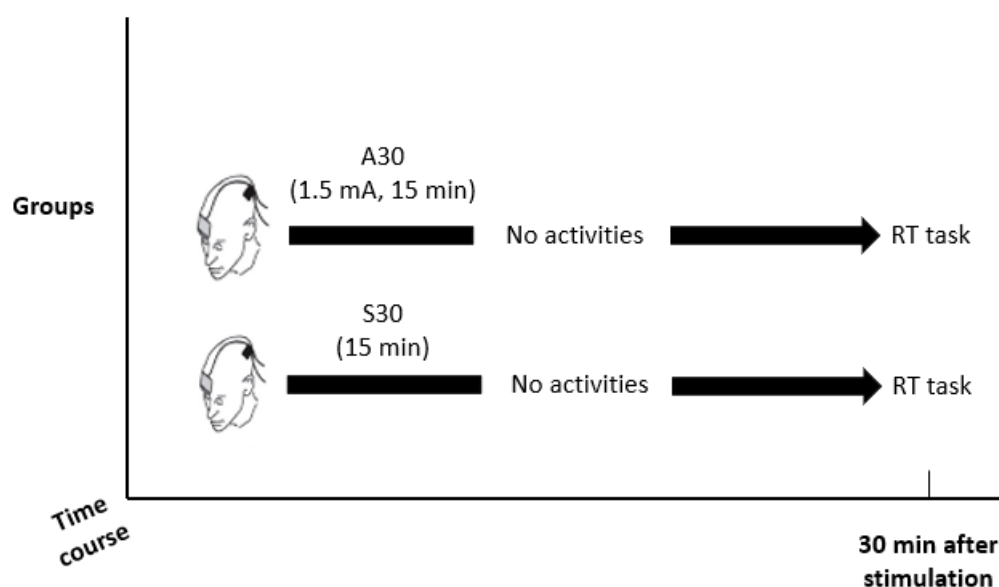


**Figura 12.** Descripción de los estímulos y del procedimiento de ejecución en cada una de las versiones de la tarea de tiempo de reacción (RT) utilizadas en el estudio 2. Las flechas y su dirección representan que el objetivo específico en cada bloque (versión 1: triángulo verde o rombo rojo para el bloque de práctica, y círculo azul o cuadrado amarillo para los cuatro bloques experimentales; versión 2: estrella naranja o rectángulo azul para el bloque de práctica, y cruz verde o flecha rosa para los cuatro bloques experimentales) se mostró en la pantalla del ordenador durante 3 segundos en un orden aleatorio entre los 20 ensayos, con un intervalo entre ensayos de 2 segundos. La duración de la tarea fue de aproximadamente 9.5 min.

#### 4.2.2.3. Diseño

Se realizó un estudio con aleatorización del orden de las versiones de la prueba, de los estímulos presentados, y en la asignación de grupos, y con un diseño a doble ciego, mixto (entregrupos e intrasujeto), y sham-controlado. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos: Sham 30 min: estimulación sham

realizada 30 min antes de la ejecución de la tarea ( $n = 13$ ); Anodal 30 min: estimulación anodal aplicada 30 min antes de la ejecución de la tarea ( $n = 12$ ). Así pues, 30 minutos después del final de la sesión de tDCS, todos los participantes completaron los primeros 20 ensayos de prueba de la versión de la tarea que, por aleatorización, correspondía en cada caso. A continuación, completaron los cuatro bloques experimentales de dicha versión de la tarea. Al finalizar la estimulación, los participantes de ambos grupos permanecieron en reposo durante 30 min en una sala de espera adyacente, y a continuación realizaron de nuevo la tarea en su diferente versión. La Figura 13 representa el diseño experimental de este estudio.



**Figura 13. Diseño experimental utilizado en el estudio 2.** La tarea de tiempo de reacción (RT) se llevó a cabo 30 min después de la aplicación de anodal o sham tDCS. A30, grupo con tDCS anodal sobre la corteza parietal posterior (PPC) y ejecución de la tarea de RT 30 min después de la estimulación; S30, grupo con tDCS sham sobre la PPC y ejecución de la tarea de RT 30 min después de la estimulación (imagen adaptada de Molero-Chamizo et al. (2018)).

#### 4.2.2.4. Análisis de datos

Un ANOVA mixto de medidas repetidas  $2 \times 2 \times 4$ , con dos factores entre grupos, siendo el primero de ellos la condición de estimulación (con dos niveles, anodal y sham), y el segundo, el factor tiempo (con dos niveles, pre y post-estimulación), se llevó a cabo para analizar el RT medio de cada condición en cada momento temporal (pre vs. post) y



en cada uno de los cuatro bloques de la tarea (factor intrasujeto). El intervalo de tiempo entre el inicio del estímulo target y la respuesta, es decir, el RT, sirvió como variable dependiente. Las interacciones que resultaron significativas fueron analizadas mediante post-hoc *t*-tests, con corrección de Bonferroni. En el análisis principal solo se incluyeron los RTs para las respuestas correctas. En su caso, los errores se calcularon como una proporción respecto al número total de ensayos, y fueron comparados entre grupos mediante el test de comparación de proporciones. Este test también se utilizó para analizar posibles diferencias en la proporción de sensaciones asociadas a la estimulación entre ambos grupos, sham y anodal. Las posibles diferencias en la identificación de la condición de estimulación fueron analizadas mediante el test chi-cuadrado. El tamaño del efecto se calculó mediante el estadístico eta cuadrado parcial ( $\eta_p^2$ ). El nivel crítico de significación para las diferencias en el RT se fijó en todos los tests en  $p < 0.05$ . Los análisis se llevaron a cabo utilizando el software SPSS.

#### 4.2.3. Resultados

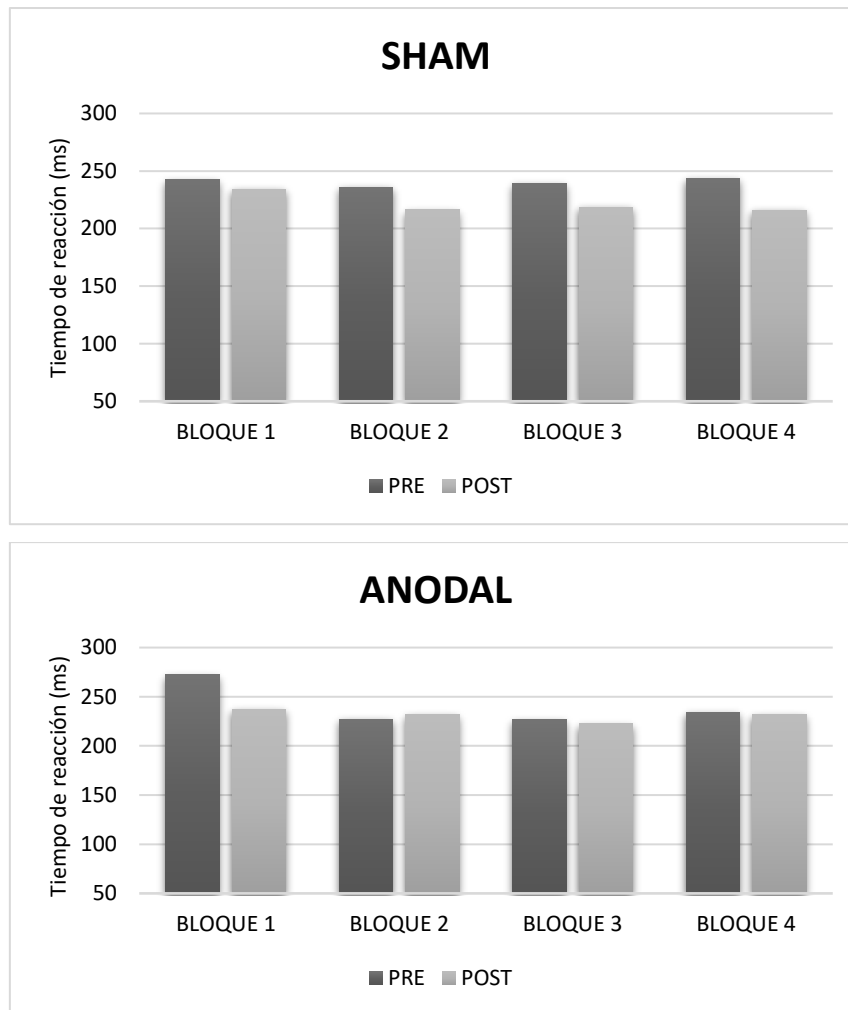
Ninguno de los participantes informó de efectos adversos graves durante o después de la aplicación de tDCS, de acuerdo con lo registrado en el TES aplicado tras cada sesión de estimulación. Las sensaciones de hormigueo en la piel en el grupo con estimulación real se informaron en el 85% de la muestra. El 75% de la muestra en la condición de estimulación sham informó de sensaciones de hormigueo al principio y/o al final de la sesión de estimulación. No se encontraron diferencias significativas entre estos porcentajes, de acuerdo con el test de comparación de proporciones ( $p > 0.05$ ). Con respecto a la identificación de la condición de estimulación, el 46.15% de participantes del grupo de estimulación real y el 50% del grupo sham identificaron la condición de estimulación. La prueba *chi* cuadrado reveló que no hubo diferencias significativas entre los porcentajes observados y esperados de identificación correcta de la condición de estimulación [ $\chi^2(1, N = 25), p > 0.05$ ]. No se encontraron errores de omisión o comisión en la realización de la tarea en ninguno de los dos grupos. La Tabla 2 muestra los resultados del ANOVA mixto de medidas repetidas realizado para analizar las diferencias entre las medidas pre y post-tDCS en cada una de las condiciones de estimulación (anodal y sham) y en cada uno de los cuatro bloques de la tarea. La Figura 14 muestra las puntuaciones medias en los RTs de cada condición de estimulación y en cada medición pre-post, para cada bloque de la tarea.

**Tabla 2.** Resultados del ANOVA mixto de medidas repetidas  $2 \times 2 \times 4$ .

Efecto	F	g.l.	Sig.	$\eta_p^2$
Grupo	0.018	1	0.865	0.001
Tiempo	0.483	1	0.491	0.010
Bloque	1.843	3.000	0.153	0.112
Grupo*Tiempo	0.902	1	0.347	0.019
Bloque*Grupo	1.150	3.000	0.340	0.073
Bloque*Tiempo	1.013	3.000	0.396	0.065
Bloque*Grupo*Tiempo	0.203	3.000	0.894	0.014

Se realizó un ANOVA mixto con tres factores (condición de estimulación, medida pre/post-tDCS (tiempo), y bloques de la tarea) para analizar el tiempo medio de reacción de cada condición de estimulación (anodal vs. sham) en cada medición (pre y post-estimulación) (factores entregrupos) y para cada uno de los cuatro bloques de la tarea (factor intrasujeto). g.l., grados de libertad;  $\eta_p^2$ , eta cuadrado parcial.

El ANOVA mixto de medidas repetidas realizado para analizar los RTs de cada condición de estimulación y medición pre-post en cada uno de los cuatro bloques de la tarea no mostró un efecto significativo de los factores grupo ( $p = 0.865$ ,  $\eta_p^2 = 0.001$ ), tiempo ( $p = 0.491$ ,  $\eta_p^2 = 0.010$ ), y bloque ( $p = 0.153$ ,  $\eta_p^2 = 0.112$ ) (Tabla 2), lo que indica que no existieron diferencias entre los 4 bloques de la tarea independientemente de la condición de estimulación y medición pre-post. No se halló un efecto significativo de la interacción entre los factores grupo y tiempo ( $p = 0.347$ ,  $\eta_p^2 = 0.019$ ), bloque y grupo ( $p = 0.340$ ,  $\eta_p^2 = 0.073$ ), bloque y tiempo ( $p = 0.396$ ,  $\eta_p^2 = 0.065$ ), y bloque, grupo y tiempo ( $p = 0.894$ ,  $\eta_p^2 = 0.014$ ), lo cual revela que la ejecución no fue significativamente diferente entre los bloques de la tarea en todas las combinaciones entre condición de estimulación (real y sham) y tiempo (pre y post) (Tabla 2).



**Figura 14.** Tiempo de reacción promedio (en ms) de cada condición de estimulación (anodal vs. sham) en cada momento temporal de medición (pre vs. post-tDCS) y para cada uno de los bloques de la tarea.

#### 4.2.4. Discusión

En este estudio se exploró la contribución de la PPC en la ejecución en una tarea de RT simple, con un intervalo de tiempo entre estimulación y ejecución de 30 min, con el fin de analizar si este intervalo de tiempo se asocia con efectos conductuales de la estimulación al modo de lo reportado con la estimulación de M1 (Molero-Chamizo et al., 2018). Los resultados revelan que el protocolo de estimulación aplicado no resulta en una reducción significativa en los RTs medios tras la aplicación de PPC anodal tDCS, en contraste con lo observado en el estudio de referencia de Molero-Chamizo et al. (2018) bajo el mismo intervalo de tiempo entre estimulación (sobre M1) y ejecución. En el presente estudio, la mayor diferencia pre-post (no significativa) en el grupo con estimulación real se observó en el primer bloque de la tarea, no coincidiendo este efecto con los resultados obtenidos en el estudio de Molero-Chamizo et al. (2018). En ese estudio se compararon directamente varios intervalos de tiempo (0, 30 y 60 min post-estimulación), y se halló un efecto significativo de la estimulación anodal sobre M1 a lo largo de todo el curso de la tarea (bloques 1-4), pero únicamente en el intervalo de tiempo de 0 min. Como se ha descrito anteriormente, el presente estudio forma parte de un proyecto más general en el que se compararán los efectos de la intervención bajo diferentes intervalos de tiempo entre estimulación y ejecución motora. En el estudio incluido en esta tesis doctoral, el intervalo de tiempo de 30 min no se asoció con una mejora significativa en los RTs en ninguno de los bloques tras la aplicación de PPC anodal tDCS, contrastando con lo reportado en el estudio de Molero-Chamizo et al. (2018) en el que se observó un efecto en uno de los bloques de la tarea bajo este intervalo de tiempo, lo cual sugiere que los efectos motores de anodal tDCS sobre la PPC no son comparables a aquellos obtenidos bajo estimulación de M1, al menos respecto a uno de los intervalos de tiempo entre estimulación y ejecución de la tarea (Figura 14). Además, a diferencia de lo reportado por Molero-Chamizo et al. (2018), en el presente estudio no se registraron errores de ejecución (omisión o comisión) en ninguna de las combinaciones entre condición de estimulación y medida pre-post.

Los datos de neuroimagen señalan a M1 y PPC como nodos relevantes de la red cortical de aprendizaje motor (Deiber et al., 1997; Sakurada et al., 2019). Estos estudios sugieren que M1 está involucrada en el aprendizaje inicial de una manera específica del

efector motor (Grafton et al., 1995), y que la PPC es relevante en procesos de consolidación y en las fases tardías del aprendizaje (Rivera-Urbina et al., 2022), en gran medida de manera independiente del efector (Grafton et al., 1998). Dada la conectividad funcional entre estos nodos de la red motora (Rivera-Urbina et al., 2015), los efectos en el RT de la estimulación sobre M1 podrían reproducirse, en teoría, bajo la estimulación de la PPC.

En un estudio reciente, Rivera-Urbina et al. (2022) exploraron la eficacia de anodal tDCS aplicada sobre la PPC para modular el aprendizaje motor implícito temprano (adquisición) y tardío (consolidación), a través de la ejecución simultánea de una tarea de aprendizaje motor implícito, la SRTT. En dicho estudio se compararon los efectos de la estimulación aplicada en las posiciones EEG C3 y P3, es decir, en las regiones correspondientes a M1 y PPC, respectivamente, durante las etapas temprana y tardía del aprendizaje motor. Estos autores observaron una mejora selectiva en el RT cuando la estimulación sobre la PPC tenía lugar durante la última etapa del aprendizaje (consolidación de la memoria motora). Estos resultados revelan que la PPC interviene en las fases tardías (consolidación) del aprendizaje motor implícito, y que la estimulación de esta región durante esta fase facilita la retención de la memoria motora (Rivera-Urbina et al., 2022). Tales hallazgos son congruentes con la relación previamente establecida entre la actividad de la PPC y la consolidación de la memoria en varias modalidades de aprendizaje (Brodt et al., 2018), incluida la formación de la memoria motora (N. Kumar et al., 2019; Shadmehr & Holcomb, 1997).

Estudios con tareas multimodales han apuntado igualmente a una función de la PPC sobre el aprendizaje motor que parece ser independiente de la simple ejecución motora Krause et al. (2014). Estos autores compararon el RT antes e inmediatamente después de la aplicación de tDCS sobre la PPC izquierda (10 min, a una intensidad de 0.25 mA y densidad de corriente de 0.0278 mA/cm<sup>2</sup>), tanto con estimulación anodal como catodal (ánodo en la PPC izquierda-cátodo en Fp2, y cátodo en la PPC izquierda-ánodo en Fp2, respectivamente). Añadieron, además, dos condiciones de estimulación en las que se aplicó anodal vs. catodal tDCS sobre la M1 izquierda, como condición de control (ánodo en M1 izquierda-cátodo en Fp2, y cátodo en M1 izquierda-ánodo en Fp2). De los 31 participantes, 16 fueron asignados aleatoriamente a la condición tDCS anodal vs. catodal

sobre la PPC izquierda, y 15 fueron asignados aleatoriamente a la condición tDCS anodal vs. catodal sobre la M1 izquierda. Todos los participantes de cada condición (PPC y M1) recibieron anodal y catodal estimulación con un intervalo de tiempo mínimo entre sesiones de una semana para controlar una posible acumulación de los efectos de la estimulación. Aunque en este estudio no se añadió un intervalo de tiempo entre estimulación y ejecución motora, sus resultados muestran igualmente que la estimulación sobre la PPC izquierda (anodal o catodal) no se asocia con cambios en los RTs con respecto a la medida pre-tDCS. Estos autores tampoco hallaron diferencias pre vs. post M1 anodal o catodal tDCS en los RTs. Los RTs se midieron a través de tres tareas motoras diferentes: tarea de sincronización (sincronización temporal de una respuesta motora consistente en pulsar un botón con el dedo ante la presentación de un estímulo auditivo durante 30 ensayos), tarea de continuación (el participante debía continuar con el ritmo de pulsación durante 30 ensayos, pero sin estímulo auditivo asociado), y tarea simple de RT, con el objetivo de analizar la implicación de la PPC en procesos independientes y distintos de la simple reacción motora (dependiente de la actividad de M1), como el control motor anticipatorio. La aplicación de tDCS en la PPC izquierda interfirió de una manera dependiente de la polaridad con la sincronización de la mano derecha sin afectar a los RTs, en comparación con las medidas pre-tDCS. La anticipación motora necesaria para la sincronización motora-auditiva se deterioró con la aplicación de tDCS anodal, y mejoró con la aplicación de tDCS catodal, lo cual sugiere que una actividad reducida en la PPC forma parte del mecanismo cortical que subyace a la sincronización de las respuestas motoras con estímulos auditivos. Los autores de este estudio concluyen, a partir de sus resultados, que la inhibición de la PPC izquierda está causalmente relacionada con el control motor anticipatorio, y que, en cambio, esta región no es determinante en la ejecución en tareas simples de RT (Krause et al., 2014). Así pues, los resultados apuntan a una implicación de la PPC en procesos independientes de la propia ejecución motora (RT), lo cual es congruente con los resultados de nuestro estudio, en el que la ejecución en una tarea simple de RT bajo un intervalo de tiempo de 30 min entre estimulación y ejecución motora no se vio afectada por el protocolo de estimulación. Con respecto al grupo control en el estudio de Krause et al. (2014), la estimulación anodal o catodal sobre M1 tampoco afectó a la ejecución en la tarea simple de RT. El protocolo de estimulación y las características de las tareas empleadas aquí

fueron notablemente diferentes a los del estudio de Molero-Chamizo et al. (2018) y de otros estudios (Ehsani et al., 2016), y esto puede explicar en parte el efecto nulo de anodal tDCS sobre M1 reportado por Krause et al. (2014). Otros estudios mediante tDCS han revelado además la participación de M1 en el propio aprendizaje motor (Nitsche, Schauenburg, Lang, et al., 2003). Considerando que nuestros resultados no implican a la PPC en la ejecución motora en tareas de RT, y que la estimulación de esta región durante las fases tardías del aprendizaje motor facilita la retención o consolidación de la memoria motora (Rivera-Urbina et al., 2022), puede concluirse una participación diferencial de M1 y PPC en diferentes procesos motores.

Algunas posibles limitaciones del presente estudio han de ser consideradas. La optimización del tamaño del efecto con respecto a la estimulación sobre M1 no fue el objetivo del estudio. Nosotros utilizamos una densidad de corriente comparable con la de otros estudios, y, por tanto, esto no supuso en sí una limitación (Kuo et al., 2008; Nitsche et al., 2010). No obstante, densidades de corriente más altas podrían a priori resultar en efectos funcionales más evidentes (Antal et al., 2017; Cuypers et al., 2013; Esmailpour et al., 2018; Evans et al., 2020; Fregni et al., 2015; Giordano et al., 2017; Nitsche & Bikson, 2017; Nitsche & Paulus, 2000; Vignaud et al., 2018), lo cual debería ser tenido en cuenta en futuras investigaciones. En cambio, sí puede considerarse una limitación de los estudios tDCS la falta de certidumbre sobre la focalidad de la estimulación, en nuestro caso debido a que la aplicación de tDCS sobre la región EEG P3 podría haber tenido un efecto más allá de la región correspondiente a la PPC, tal y como se ha sugerido previamente (Karabanov et al., 2019). Sin embargo, el cálculo del campo eléctrico inducido y la simulación del flujo de corriente realizados en el experimento 3 muestran (como se verá más adelante), con respecto a esta configuración de electrodos, que el pico de intensidad de corriente se alcanza en la región correspondiente a la PPC, y que la distribución de la corriente más allá de esta región supone una pérdida gradual y constante de la intensidad del campo eléctrico inducido. Esto sugiere que, bajo el protocolo y los parámetros de estimulación utilizados, la modulación de la excitabilidad de la PPC, y, en menor medida, de zonas corticales adyacentes, no incide sobre la ejecución posterior (a los 30 min) en una tarea de RT simple. Una última consideración relacionada con la focalidad del efecto es la posibilidad de que la modulación de la PPC



afecte indirectamente a la excitabilidad de M1 (es decir, que la aplicación de PPC anodal tDCS tenga un efecto dependiente de la conectividad entre ambas regiones), resultando en un efecto indirecto sobre este nodo de la red motora, teniendo en cuenta los efectos fisiológicos sobre la excitabilidad corticoespinal y cortico-cortical dependiente de M1 obtenidos tras la aplicación de anodal tDCS sobre la PPC (Rivera-Urbina et al., 2015). No obstante, en el presente estudio no se observaron efectos sobre los RTs que pudieran atribuirse directamente a la neuromodulación de la PPC o a su efecto indirecto sobre M1. Nuevos estudios a gran escala deberían explorar la implicación directa de la PPC en la ejecución en tareas de RT simple, su relación con la actividad de M1 en estas tareas, y el efecto de la estimulación focalizada y selectiva en cada una de estas regiones de la red motora en tareas simples de RT y en el aprendizaje motor.

#### 4.2.5. Conclusiones

Una única sesión de anodal tDCS aplicada sobre la región correspondiente a la PPC media hora antes de la ejecución en una tarea de RT no afectó al rendimiento motor. Existen evidencias previas sobre la implicación de la PPC en la consolidación de la memoria motora (Rivera-Urbina et al., 2022), y de la M1 en aprendizaje motor (Nitsche, Schauenburg, Lang, et al., 2003) y en la ejecución motora en tareas de RT (Ehsani et al., 2016; Molero-Chamizo et al., 2018). Sin embargo, la función de la PPC en tareas de RT simple y con diferentes intervalos de tiempo no ha sido analizada sistemáticamente. En este estudio mostramos cómo la estimulación anodal de la PPC 30 min antes de la ejecución en una tarea de RT no modifica los RTs, lo cual contrasta parcialmente con lo observado mediante estimulación de M1 y bajo ese mismo intervalo de tiempo, en el que el efecto sobre los RTs se debilita con respecto a la ejecución inmediata post-tDCS (Molero-Chamizo et al., 2018). Nuestros resultados revelan que la neuromodulación de la PPC no tiene un impacto sobre los RTs cuando se introduce un intervalo de tiempo entre estimulación y ejecución de 30 min, lo cual sugiere que este nodo de la red motora, aun siendo parte del sustrato neural de la memoria motora (Rivera-Urbina et al., 2022), no interviene críticamente en la ejecución en tareas simples de RT. Estudios comparativos de análisis multimodal deberían determinar la naturaleza y las características de estas funciones diferenciales de M1 y PPC en los distintos procesos motores.



### **4.3. ESTUDIO 3: Cálculo y simulación de la intensidad y distribución de los campos eléctricos cerebrales generados a partir de las configuraciones de electrodos utilizadas en los estudios 1 y 2**



#### 4.3.1. Introducción

Un número creciente de publicaciones ha proporcionado evidencias del potencial de las tES para modular la excitabilidad cortical y las funciones cerebrales subyacentes (Bestmann & Walsh, 2017; Fertonani & Miniussi, 2017). Un inconveniente de los efectos funcionales de la aplicación de tDCS es la variabilidad de resultados (Mikkonen et al., 2020; Wiethoff et al., 2014), una característica que comparte con otras técnicas de estimulación cerebral neuromoduladora. La variabilidad de los efectos obtenidos mediante tDCS depende de múltiples condiciones individuales, metodológicas, procedimentales y ambientales (Ridding & Ziemann, 2010). Las diferentes configuraciones de electrodos utilizadas para modular objetivos cerebrales específicos también son una fuente de heterogeneidad de los resultados de los estudios mediante tDCS (Guerra et al., 2020), y la intensidad del campo eléctrico inducido en cada caso es un factor clave que determina estas diferencias (L. Chen et al., 2023). Por lo tanto, obtener información sobre la intensidad del campo eléctrico inducido en el cerebro, así como sobre la propagación estimada de la corriente y la direccionalidad calculada del campo eléctrico, que resultan de montajes de electrodos tDCS específicos e intensidades de corriente aplicadas, es de clara utilidad para optimizar las dosis y las configuraciones de electrodos a utilizar en los estudios dirigidos a evaluar los efectos funcionales de la aplicación de tDCS (Molero-Chamizo et al., 2021).

El campo eléctrico (denominado *e-field* en la terminología inglesa) inducido por tDCS se ha propuesto como un marcador útil para el ajuste individual de la intensidad de estimulación (dosis), puesto que refleja la densidad de corriente administrada en cada caso. Las mediciones del campo eléctrico intracraneal (Y. Huang et al., 2017) y los estudios de cálculo y modelado computacional de los campos eléctricos inducidos mediante tDCS (Antonenko et al., 2021; Laakso et al., 2015) han mostrado una relación entre la variabilidad interindividual en los efectos conductuales y fisiológicos de la tDCS y las características de los campos eléctricos inducidos (Albizu et al., 2020; Caulfield, Badran, DeVries, et al., 2020). La propia variación interindividual en la intensidad del campo eléctrico inducido por determinados protocolos de tDCS se ha explicado parcialmente por variaciones en la neuroanatomía estructural (Mosayebi-Samani et al., 2021) y funcional entre los individuos (López-Alonso et al., 2014; Wiethoff et al., 2014),

pero el peso y la incidencia de estas variaciones biológicas en las características de los campos eléctricos inducidos mediante tDCS se desconoce. Un estudio reciente de aprendizaje automático determinó la dosis óptima de tDCS a partir del análisis de las características individuales del campo eléctrico inducido. El análisis de estos campos eléctricos permitió realizar predicciones, con una precisión del 86%, sobre los respondedores a la intervención (tDCS + entrenamiento cognitivo) que obtuvieron una mejora significativa en la memoria de trabajo (Albizu et al., 2020). Otros estudios también han mostrado el potencial del modelado del campo eléctrico para individualizar la intensidad de corriente en las intervenciones con tDCS (Caulfield, Badran, DeVries, et al., 2020).

Un método para calcular y simular la intensidad y la direccionalidad del campo eléctrico, la densidad de corriente y la propagación inducida en el cerebro a partir de protocolos específicos de tDCS es el modelo de elementos finitos, que se basa en datos de imagen por MR para construir modelos anatómicos de cabeza en los que se realiza la simulación del campo eléctrico inducido (Datta et al., 2013; Neuling et al., 2012). Existen programas informáticos (softwares) que utilizan este método computacional para simular el campo eléctrico inducido a partir de modelos cerebrales estandarizados (imagen por MR estándar) o individuales (MR de cada individuo participante en el estudio tDCS), basándose en parámetros de estimulación específicos (tamaño, forma y posición del electrodo, polaridad en la región de interés (ROI) (ánodo/cátodo), e intensidad de corriente medida en mA) (Bhattacharjee et al., 2019; Seibt et al., 2019). Este enfoque se utiliza para predecir y analizar el campo eléctrico resultante de configuraciones específicas de electrodos tDCS y, por lo tanto, para decidir el protocolo óptimo, en términos de intensidades de corriente y montaje específico de electrodos, que permita alcanzar eficazmente los objetivos funcionales de la estimulación (Caulfield, Badran, Li, et al., 2020; Evans et al., 2020; Rawji et al., 2018). En las herramientas de modelado basadas en modelos de cabeza estándar, que utilizan valores de conductividad estandarizados, los tamaños, posiciones y localizaciones de los electrodos, así como la intensidad de la corriente, se pueden programar en la simulación, permitiendo así una predicción de los campos eléctricos inducidos en cada caso y la optimización del protocolo de estimulación. Las intensidades del campo

eléctrico calculadas podrían servir además como referencia para analizar la variabilidad de los resultados entre estudios (Albizu et al., 2020; Kasten et al., 2019; Laakso et al., 2015, 2019; Salvador et al., 2021). A pesar de estas evidentes utilidades, la validación empírica física y fisiológica de los campos eléctricos predichos, incluida la transferencia de estas predicciones a los efectos funcionales de la aplicación de tDCS (Y. Huang et al., 2017; A. Liu et al., 2018), aún está por determinar.

Dado que las simulaciones permiten relacionar el efecto conductual con las características de los campos eléctricos inducidos (Antonenko et al., 2021), y muestran el campo eléctrico alcanzado en la zona target, en este estudio se realizarán simulaciones de los campos eléctricos inducidos en los experimentos 1 y 2. Mediante dos programas de simulación independientes compararemos el cálculo de la intensidad del campo eléctrico inducido en cada caso, la focalidad del mismo en la zona objetivo, y la distribución y dirección de los campos eléctricos más allá de la zona objetivo. El modelamiento, las simulaciones y los cálculos del campo eléctrico llevados a cabo con ambos programas fortalecerán las conclusiones acerca de la relación entre los resultados obtenidos en cada estudio y la modulación efectiva de la zona objetivo estimada a partir de las características concretas de los campos eléctricos simulados.



#### 4.3.2. Método

Para cada uno de los experimentos (estudios 1 y 2) comparamos las intensidades y la distribución de los campos eléctricos predichos separadamente a través de dos herramientas de modelado, SimNIBS 3.1.2. (Saturnino, Siebner, et al., 2019) y COMETS v.2.0 (Lee et al., 2017), a partir de las respectivas configuraciones de electrodos (posición, localización y tamaño del electrodo anodal/catodal, e intensidad de corriente). Los parámetros de los campos eléctricos evaluados fueron (i) la intensidad máxima del campo eléctrico dentro de la ROI, es decir, el pico de intensidad medido en V/m; y (ii) la distribución y dirección del campo eléctrico asociado con cada configuración de electrodos como una medida de especificidad anatómica del efecto de la aplicación de tDCS. Los cálculos y simulaciones del campo eléctrico asociados a los diferentes protocolos de estimulación y configuraciones de electrodos permitirán evaluar las características de dichos campos eléctricos (pico de intensidad en la ROI, dirección y distribución) y relacionar el efecto conductual obtenido en cada estudio con las características de los campos eléctricos inducidos. Además, las comparaciones entre diferentes enfoques de modelado permitirán analizar la consistencia de los resultados, y por tanto su fiabilidad.

##### 4.3.2.1. Experimento 1

El software gratuito SimNIBS 3.1.2. (Saturnino, Siebner, et al., 2019), que se basa en el FEM y utiliza imágenes por MR ponderadas en T1 y T2, se utilizó para calcular la intensidad del campo eléctrico inducido y simular el flujo de corriente cerebral derivado de la aplicación de tDCS sobre la DLPFC izquierda y derecha (el modelado se realizó por separado para cada hemisferio). Los resultados de este enfoque de simulación se compararon con los de otra herramienta de modelado de campo eléctrico igualmente basada en el FEM, pero que utiliza un modelo de cabeza y medidas de conductancia biológica diferentes; el programa COMETS v.2.0 (Lee et al., 2017).

Las configuraciones de electrodos tDCS de los experimentos 1 y 2, cuyos campos eléctricos derivados fueron modelados, se muestran en la Tabla 3. Respecto al experimento 1, las coordenadas de imagen por MR (ejes x, y, z) en la simulación COMETS correspondientes a la posición del electrodo anodal dirigido a alcanzar la región de la DLPFC izquierda fueron: (x = -49.0657; y = 74.2799; z = 85.3335). Las coordenadas

correspondientes a la posición del electrodo catodal (posicionado en la SOR derecha) fueron: ( $x = 31.3767$ ;  $y = 98.4773$ ;  $z = 46.6012$ ). Por otro lado, las coordenadas correspondientes a la posición del electrodo anodal dirigido a alcanzar la región de la DLPFC derecha fueron: ( $x = 42.955$ ;  $y = 71.6875$ ;  $z = 93.0809$ ), y las correspondientes a la posición del electrodo catodal (SOR izquierda) fueron: ( $x = -28.2324$ ;  $y = 101.339$ ;  $z = 40.7574$ ). Las coordenadas SimNIBS correspondientes a la posición del electrodo anodal dirigido a alcanzar la DLPFC izquierda fueron: ( $x = -49.33$ ;  $y = 52.25$ ;  $z = 73.03$ ), y las coordenadas del electrodo catodal (SOR derecha) fueron: ( $x = 29.18$ ;  $y = 86.77$ ;  $z = 34.05$ ). Finalmente, las coordenadas correspondientes a la posición del electrodo anodal dirigido a alcanzar la región de la DLPFC derecha fueron: ( $x = 49.65$ ;  $y = 53.71$ ;  $z = 72.15$ ), y las correspondientes a la posición del electrodo catodal (SOR izquierda) fueron: ( $x = -29.98$ ;  $y = 86.35$ ;  $z = 34.23$ ). Todas estas coordenadas se estiman a partir de la imagen por MR estandarizada provista en cada software para crear un modelo de cabeza estándar. En este modelo, las zonas de interés pueden localizarse a través del sistema internacional EEG 10-20 de posicionamiento de electrodos. Por lo tanto, en este estudio definimos las ROI como regiones corticales definidas por el sistema EEG de posicionamiento de electrodos. Además de la localización de electrodos, en ambos programas se configuraron tanto el tamaño de los electrodos como la intensidad de corriente. En el estudio 1, el tamaño del ánodo fue de 5 cm x 5 cm (25 cm<sup>2</sup>), y el del cátodo fue de 7cm x 5 cm (35 cm<sup>2</sup>). La intensidad de corriente, idéntica en ambos estudios, fue de 1.5 mA.

#### 4.3.2.2. Experimento 2

Las coordenadas de imagen por MR (ejes  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ) correspondientes a la posición del electrodo anodal dirigido a alcanzar la región de la PPC izquierda en la simulación COMETS fueron: ( $x = -46.399$ ;  $y = -36.0615$ ;  $z = 127.32$ ), y las correspondientes a la posición del electrodo catodal dirigido a la SOR derecha fueron: ( $x = 31.3767$ ;  $y = 98.4773$ ;  $z = 46.6012$ ). Las coordenadas en el modelamiento SimNIBS correspondientes a la posición del electrodo anodal dirigido a alcanzar la PPC izquierda fueron: ( $x = -54.66$ ;  $y = -85.61$ ;  $z = 64.84$ ), y las correspondientes a la posición del electrodo catodal (SOR derecha) fueron: ( $x = 29.18$ ;  $y = 86.77$ ;  $z = 34.05$ ). El resto de parámetros de estimulación (tamaño de electrodos e intensidad de corriente) fue idéntico a los del estudio 1.

**Tabla 3.** Características del campo eléctrico inducido a partir de las configuraciones de electrodos de los experimentos 1 y 2, calculadas mediante el método de elementos finitos (FEM) con los softwares COMETS v.2.0. y SimNIBS 3.1.2.

Configuración de electrodos	Localización del ánodo	Localización del cátodo	Tamaño del electrodo (ánodo-cátodo)	Intensidad del campo eléctrico inducido en la ROI (COMETS-SimNIBS) (V/m)	Intensidad de corriente administrada (mA)	Intensidad de corriente en la interfaz electrodo-piel (ánodo-cátodo en COMETS y SimNIBS)	Campo eléctrico máximo en el cerebro (COMETS-SimNIBS)
Experimento 1	IDLPFC	rSOR	5 cm x 5 cm (25 cm <sup>2</sup> ) – 7cm x 5 cm (35 cm <sup>2</sup> )	0.4-0.308 V/m	1.5mA	0.06-0.04 mA/cm <sup>2</sup>	0.4-0.308 V/m
	rDLPFC	ISOR		0.35-0.298 V/m	1.5mA	0.06-0.04 mA/cm <sup>2</sup>	0.35-0.298 V/m
Experimento 2	IPPC	rSOR	5 cm x 5 cm (25 cm <sup>2</sup> ) – 7cm x 5 cm (35 cm <sup>2</sup> )	0.45-0.328 V/m	1.5mA	0.06-0.04 mA/cm <sup>2</sup>	0.45-0.328 V/m

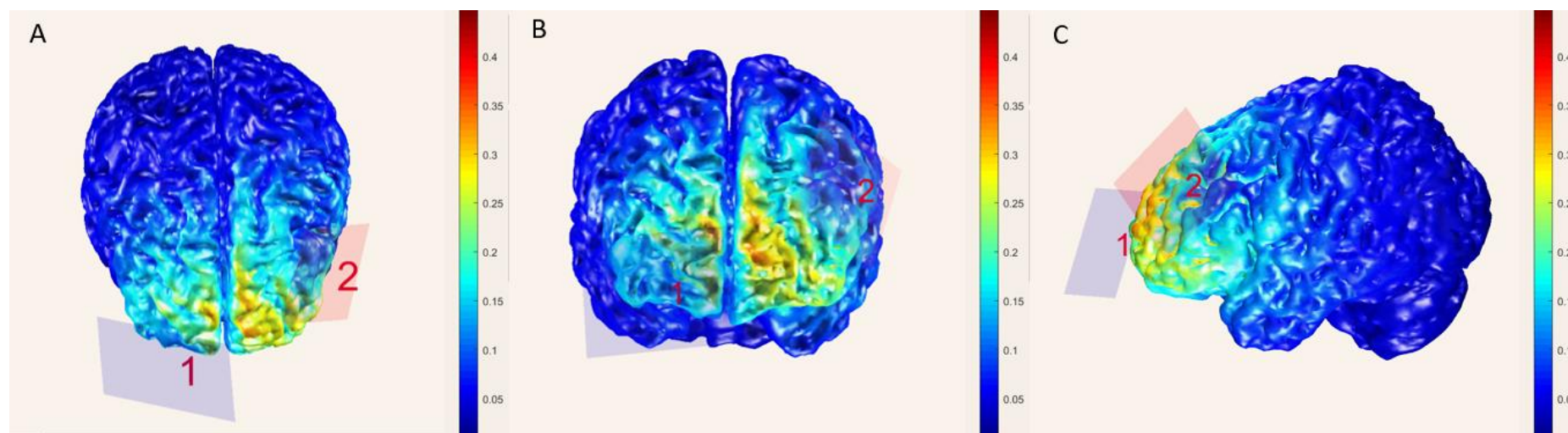
IDLPFC, corteza prefrontal dorsolateral izquierda (posición F3 de acuerdo con el sistema internacional electroencefalográfico (EEG) 10-20 de posicionamiento de electrodos); ISOR, cresta supraorbitaria izquierda (Fp1); IPPC, corteza parietal posterior izquierda (P3); rDLPFC, corteza prefrontal dorsolateral derecha (F4); rSOR, cresta supraorbitaria derecha (Fp2).

#### 4.3.3. Resultados

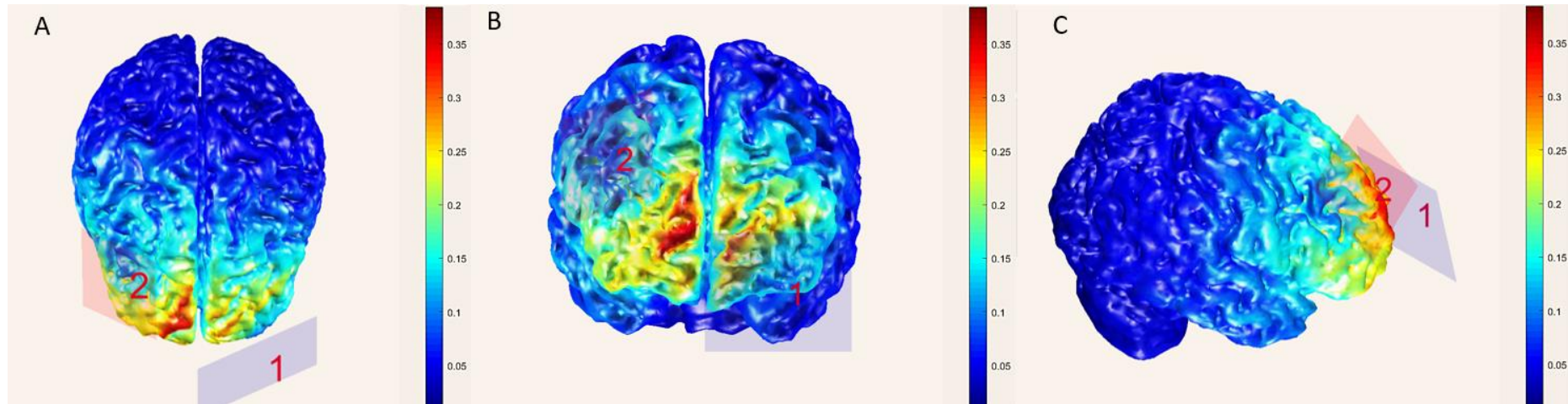
Los valores de intensidad máxima del campo eléctrico generado en el cerebro para cada configuración de electrodos tDCS calculados mediante ambos softwares se muestran en la Tabla 3. La intensidad del campo eléctrico inducido en las respectivas ROIs coincide con la máxima intensidad alcanzada en el cerebro en cada simulación. Como se verá más adelante, la distribución del campo eléctrico en las respectivas simulaciones se asoció a zonas corticales cercanas a la correspondiente ROI.

##### 4.3.3.1. Experimento 1

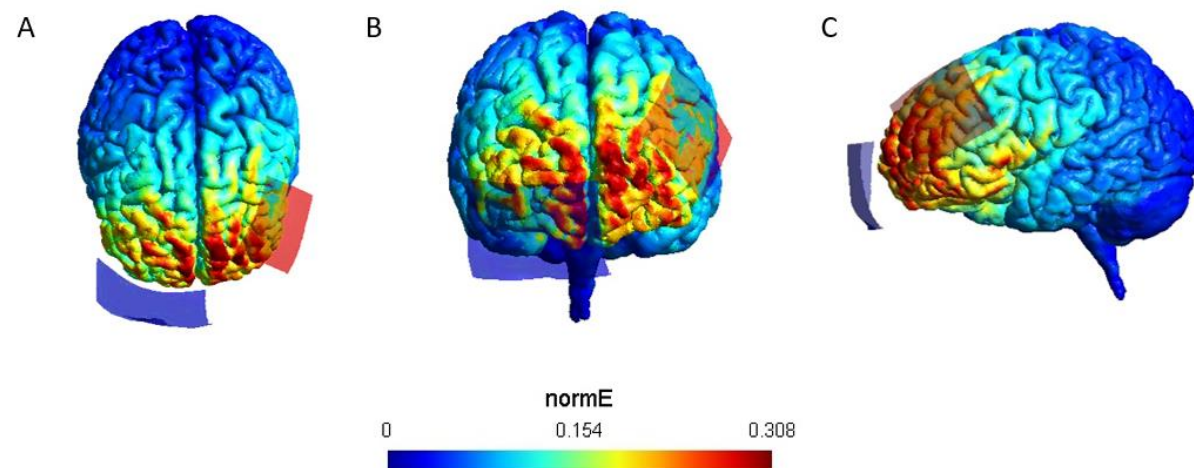
La Figura 15 y la Figura 16 muestran, respectivamente, los resultados de la simulación realizada con el programa COMETS a partir de la configuración de electrodos dirigida a alcanzar la IDLPFC y rDLPFC. La Figura 17 y la Figura 18 muestran los resultados de estas mismas simulaciones obtenidos en este caso con el programa SimNIBS. Dado que en este experimento se realizó una estimulación anodal bihemisférica, las simulaciones se realizaron para cada hemisferio por separado, y los resultados se reportan igualmente para cada hemisferio.



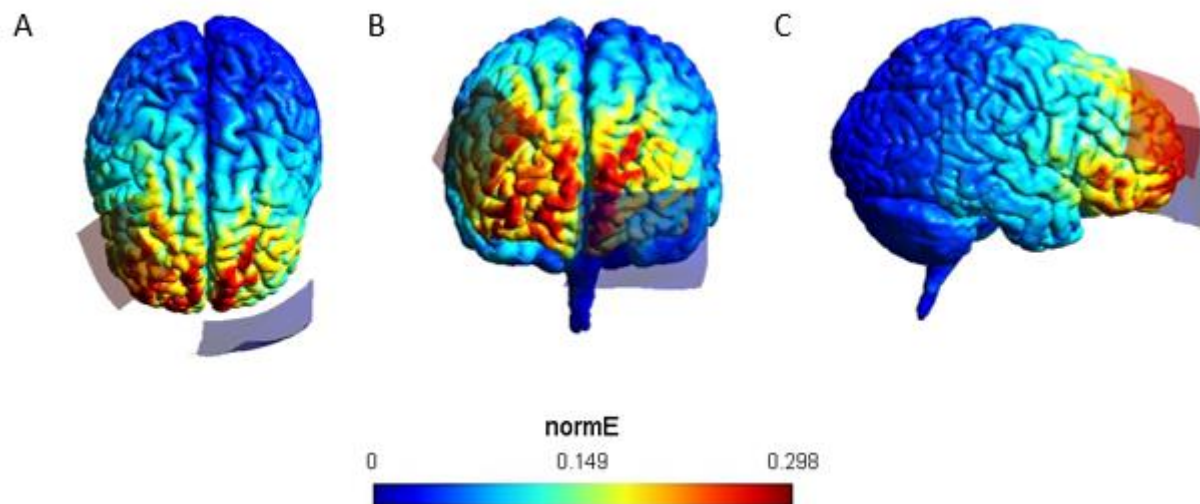
**Figura 15. Modelado COMETS del campo eléctrico normal a la superficie cortical correspondiente a la configuración de electrodos tDCS (DLPFC izquierda) del experimento 1.** Se muestra la simulación realizada en el hemisferio izquierdo respecto a la estimulación anodal bihemisférica. A, vista dorsal; B, vista frontal; C, vista lateral. Los valores de intensidad del campo eléctrico inducido están representados en la barra de color. El rango de colores en rojo de la barra de colores corresponde a los valores más elevados de intensidad del campo eléctrico. Los electrodos rojo y azul representan las posiciones de los electrodos ánodo (F3) y cátodo (Fp2), respectivamente.



**Figura 16. Modelado COMETS del campo eléctrico normal a la superficie cortical correspondiente a la configuración de electrodos tDCS (DLPFC derecha) del experimento 1.** Se muestra la simulación realizada en el hemisferio derecho respecto a la estimulación anodal bihemisférica. A, vista dorsal; B, vista frontal; C, vista lateral. Los valores de intensidad del campo eléctrico inducido están representados en la barra de color. El rango de colores en rojo de la barra de colores corresponde a los valores más elevados de intensidad del campo eléctrico. Los electrodos rojo y azul representan las posiciones de los electrodos ánodo (F4) y cátodo (Fp1), respectivamente.



**Figura 17. Modelado SimNIBS del campo eléctrico normal a la superficie cortical correspondiente a la configuración de electrodos tDCS (DLPFC izquierda) del experimento 1.** Se muestra la simulación realizada en el hemisferio izquierdo respecto a la estimulación anodal bihemisférica. A, vista dorsal; B, vista frontal; C, vista lateral. Los valores de intensidad del campo eléctrico inducido están representados en la barra de color. El rango de colores en rojo de la barra de colores corresponde a los valores más elevados de intensidad del campo eléctrico. Los electrodos rojo y azul representan las posiciones de los electrodos ánodo (F3) y cátodo (Fp2), respectivamente.



**Figura 18. Modelado SimNIBS del campo eléctrico normal a la superficie cortical correspondiente a la configuración de electrodos tDCS (DLPFC derecha) del experimento 1.** Se muestra la simulación realizada en el hemisferio derecho respecto a la estimulación anodal bihemisférica. A, vista dorsal; B, vista frontal; C, vista lateral. Los valores de intensidad del campo eléctrico inducido están representados en la barra de color. El rango de colores en rojo de la barra de colores corresponde a los valores más elevados de intensidad del campo eléctrico. Los electrodos rojo y azul representan las posiciones de los electrodos ánodo (F4) y cátodo (Fp1), respectivamente.



En ambos softwares, a diferencia del cálculo de los valores numéricos correspondientes a la intensidad del campo eléctrico inducido (parámetro i), que suponen una simulación cuantitativa, la distribución espacial de los campos eléctricos y su direccionalidad (parámetro ii) son modeladas mediante una simulación cualitativa, a través de representaciones a color superpuestas a lo largo de la superficie cortical del modelo de cerebro. Las variaciones del color del campo eléctrico a lo largo de su distribución cortical indican variaciones en el rango de intensidades del campo eléctrico inducido. Así pues, la intensidad máxima del campo eléctrico es calculada y cuantificada por ambos modelos, pero las distribuciones del campo eléctrico se representan cualitativamente, a partir de una representación a color de la distribución cortical de los campos eléctricos, mostrando la dirección y alcance del flujo de corriente en el modelo de cerebro sin ningún parámetro numérico añadido. La utilidad, no obstante, de la simulación de la distribución del campo eléctrico radica en su capacidad para mostrar rangos estimados de intensidad del campo eléctrico para cada región cortical afectada más allá de la ROI.

La máxima intensidad del campo eléctrico alcanzada en la simulación COMETS de la estimulación realizada sobre la DLPFC fue de 0.4 V/m en el hemisferio izquierdo, y 0.35 V/m en el hemisferio derecho, alcanzándose estos picos de intensidad en las respectivas ROIs (DLPFC izquierda y derecha, Figura 15 y 16, respectivamente). La Figura 15 (simulación del hemisferio izquierdo) muestra que la distribución del campo eléctrico alcanzó, en dirección anteroventral y anterodorsal, diversas regiones de la PFC, con intensidades de corriente progresivamente menores desde la ROI. Las regiones prefrontales alcanzadas por el campo eléctrico fueron la vIPFC y OFC izquierdas, con intensidades aproximadas de 0.2-0.25 V/m, la vmPFC izquierda, con intensidades aproximadas de 0.25-0.3 V/m, y la dmPFC izquierda, con una intensidad aproximada de 0.3 V/m. En dirección posterodorsal, el flujo del campo eléctrico se extendió hacia la PM, reduciéndose aquí la intensidad del campo eléctrico aproximadamente a valores inferiores a 0.2 V/m.

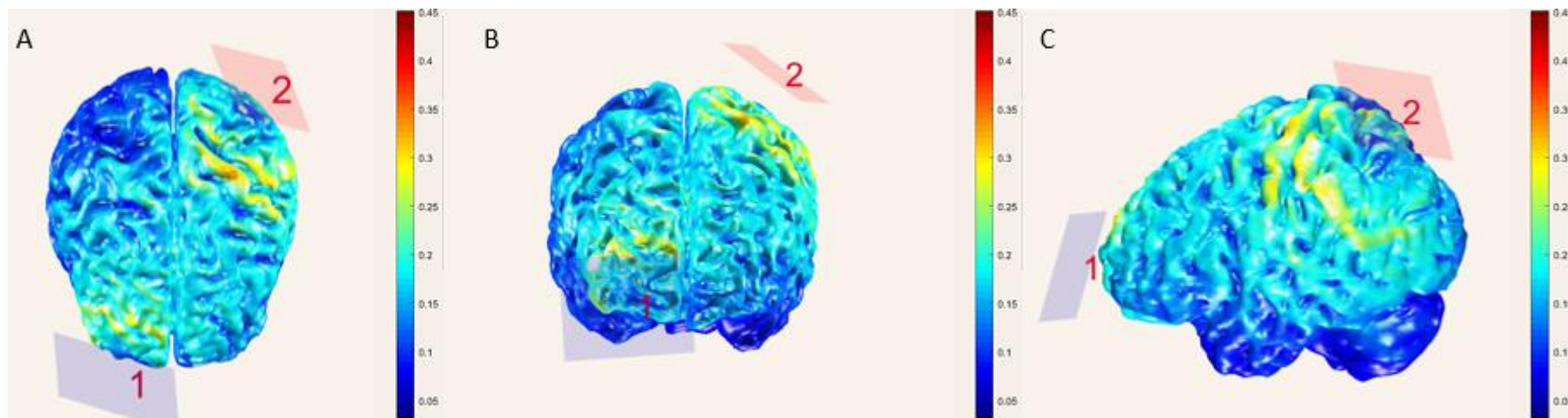
La Figura 16 (simulación del hemisferio derecho) muestra que la distribución del campo eléctrico alcanzó, en dirección anteroventral y anterodorsal, diversas regiones de la PFC, con intensidades de corriente progresivamente menores a los valores

alcanzados en la ROI. Las regiones prefrontales alcanzadas por el campo eléctrico fueron la vIPFC derecha con intensidades aproximadas de 0.15-0.2 V/m, la OFC derecha con intensidades aproximadas de 0.2-0.25 V/m, la vmPFC derecha con una intensidad cercana a 0.25 V/m, y a la dmPFC con una intensidad próxima a 0.3 V/m. En dirección posterodorsal, el flujo del campo eléctrico se extendió hacia la PM, reduciéndose aquí la intensidad del campo eléctrico aproximadamente a valores inferiores a 0.15 V/m.

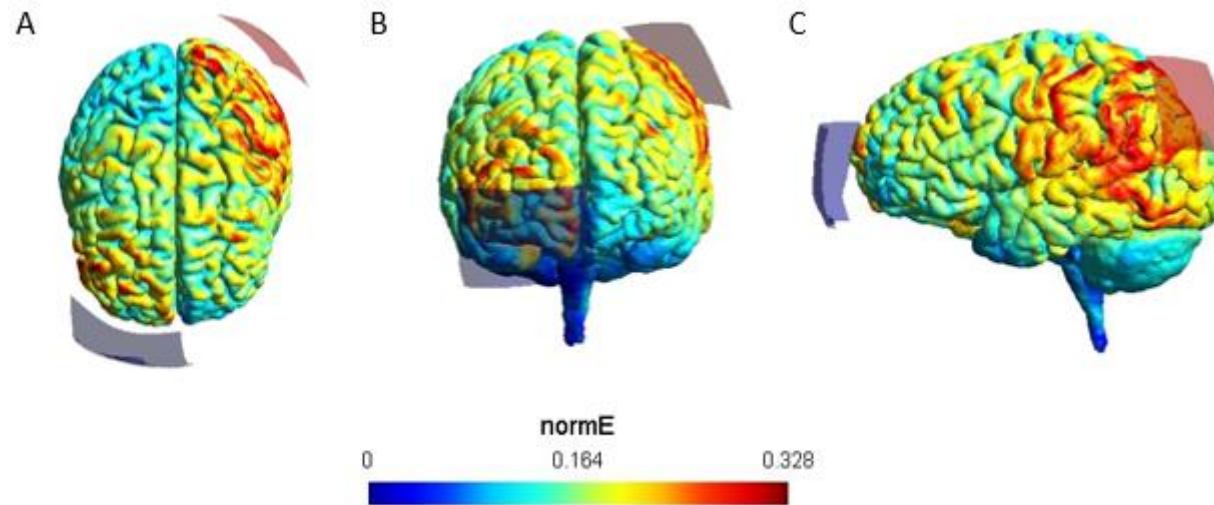
La máxima intensidad del campo eléctrico alcanzada en la simulación SimNIBS de la estimulación realizada sobre la DLPFC fue de 0.308 V/m en el hemisferio izquierdo, y 0.298 V/m en el hemisferio derecho, alcanzándose estos picos de intensidad en las respectivas ROIs. Las Figuras 17 y 18 reflejan una distribución bilateral del campo eléctrico más homogénea que en el caso de la simulación con COMETS. La Figura 17 (simulación del hemisferio izquierdo) muestra cómo la distribución del campo eléctrico alcanzó la vIPFC, con una intensidad aproximada de 0.160 V/m, la OFC, con intensidades cercanas a 0.230 V/m, la vmPFC, con valores de intensidad cercanos a 0.255 V/m, la dmPFC, con intensidades próximas a 0.210 V/m, y la PM, con una intensidad aproximada de 0.135 V/m. La Figura 18 (simulación del hemisferio derecho) muestra cómo la distribución del campo eléctrico alcanzó la vIPFC, con una intensidad aproximada de 0.160 V/m, la OFC, con intensidades cercanas a 0.250 V/m, la vmPFC, con valores de intensidad cercanos a 0.265 V/m, la dmPFC, con intensidades próximas a 0.155 V/m, y la PM, con una intensidad inferior a 0.140 V/m.

#### 4.3.3.2. Experimento 2

La Figura 19 y la Figura 20 muestran los resultados del modelado del campo eléctrico realizado mediante los programas SimNIBS y COMETS, respectivamente, correspondiente a la configuración de electrodos del estudio 2.



**Figura 19. Modelado COMETS del campo eléctrico normal a la superficie cortical correspondiente a la configuración de electrodos tDCS (ánodo sobre la PPC izquierda) del experimento 2. A, vista dorsal; B, vista frontal; C, vista lateral. Los valores de intensidad del campo eléctrico inducido están representados en la barra de color. El rango de colores en rojo de la barra de colores corresponde a los valores más elevados de intensidad del campo eléctrico. Los electrodos rojo y azul representan las posiciones de los electrodos ánodo (P3) y cátodo (Fp2), respectivamente.**



**Figura 20. Modelado SimNIBS del campo eléctrico normal a la superficie cortical correspondiente a la configuración de electrodos tDCS (ánodo sobre la PPC izquierda) del experimento 2.** A, vista dorsal; B, vista frontal; C, vista lateral. Los valores de intensidad del campo eléctrico inducido están representados en la barra de color. El rango de colores en rojo de la barra de colores corresponde a los valores más elevados de intensidad del campo eléctrico. Los electrodos rojo y azul representan las posiciones de los electrodos ánodo (P3) y cátodo (Fp2), respectivamente.

La máxima intensidad del campo eléctrico alcanzada bajo la estimulación realizada sobre la PPC izquierda fue de 0.45 V/m en la simulación COMETS, y de 0.328 V/m en la simulación SimNIBS, alcanzándose estos picos de intensidad en la ROI (Figura 19 y Figura 20, respectivamente). La Figura 19 (simulación COMETS) muestra que la distribución del campo eléctrico alcanzó regiones de la corteza somatosensorial primaria izquierda con intensidades aproximadas de 0.25 V/m, regiones occipitales izquierdas, con intensidades aproximadas de 0.2-0.25 V/m, y regiones temporales posteriores izquierdas, con una intensidad aproximada de 0.2 V/m. El campo eléctrico alcanzó también otras regiones del hemisferio izquierdo como la M1, la dmPFC, y la vLPFC con una intensidad inferior a 0.2 V/m, así como la DLPFC con una intensidad inferior a 0.25 V/m. La Figura 20 (simulación SimNIBS) muestra que la distribución del campo eléctrico se extendió alcanzando la corteza somatosensorial primaria izquierda con una intensidad aproximada de 0.185 V/m, la M1 izquierda, con una intensidad aproximada de 0.165 V/m, regiones occipitales izquierdas, con una intensidad próxima de 0.175 V/m, regiones parietales anteriores izquierdas, con una intensidad cercana a 0.210 V/m, y el giro supramarginal, con una intensidad cercana a 0.270 V/m. El campo eléctrico también impacta, aunque mínimamente, la dmPFC, con un valor cercano a 0.168 V/m, la DLPFC, con una intensidad algo superior a la de la región prefrontal medial, estimada en torno a 0.170 V/m, y la vLPFC, con un valor cercano a 0.164 V/m.

#### 4.3.4. Discusión

El FEM permite estimar los campos eléctricos corticales inducidos a partir de configuraciones específicas de electrodos tES (Faria et al., 2011; Metwally et al., 2012). Los protocolos de neuromodulación eléctrica en entornos clínicos y de investigación podrían beneficiarse de este método al proporcionar predicciones de la intensidad del campo eléctrico inducido y la distribución del mismo, de acuerdo con la configuración de electrodos diseñada (Albizu et al., 2020; Y. Huang et al., 2017; Hyun Sang Suh et al., 2009; Neuling et al., 2012). Comparando dos programas de simulación y modelado del campo eléctrico basados en este método de cálculo, calculamos la intensidad y la distribución del campo eléctrico resultantes de las configuraciones de electrodos tDCS de los experimentos 1 y 2. Los resultados de ambas simulaciones fueron razonablemente comparables y congruentes, aunque con algunas diferencias tanto cuantitativas como cualitativas (Tabla 3).

Los hallazgos de este estudio muestran que la intensidad máxima del campo eléctrico no varía más de 0.092 V/m entre los dos métodos de modelado en la configuración de electrodos dirigida a la estimulación de la DLPFC izquierda, 0.052 V/m en la configuración dirigida a la estimulación de la DLPFC derecha, y 0.122 V/m en la configuración dirigida a la estimulación de la PPC izquierda. Por lo tanto, los resultados revelan diferencias más pronunciadas entre los modelos con respecto al pico del campo eléctrico en la simulación de la intervención dirigida a la PPC, y diferencias menos pronunciadas entre los modelos respecto a la intensidad máxima del campo eléctrico inducido en la DLPFC derecha. En todos los casos, los valores de intensidad más altos se obtienen en las simulaciones COMETS. Por otro lado, los resultados de las simulaciones SimNIBS revelan una propagación mayor del flujo de corriente en comparación con las simulaciones COMETS, especialmente en la configuración de electrodos dirigida a la PPC. Esta ligera heterogeneidad en las características del campo eléctrico simulado hace que la validación empírica de las simulaciones de campos eléctricos basadas en modelos estándar sea especialmente importante. Los métodos de validación de las estimaciones podrían revelar posibles subestimaciones o sobreestimaciones de los campos eléctricos, lo cual es de particular valor dado que los efectos funcionales y fisiológicos de la neuromodulación parecen depender de las características de la corriente eléctrica

generada en el cerebro (Albizu et al., 2020; Caulfield, Badran, DeVries, et al., 2020; Evans et al., 2020).

Las simulaciones realizadas con el programa SimNIBS de los campos eléctricos derivados de la configuración de electrodos empleada en el experimento 1 mostraron una mayor propagación del campo eléctrico inducido, en comparación con las simulaciones COMETS. La fiabilidad de las simulaciones es aceptable, dado que ambos procedimientos de cálculo mostraron campos eléctricos con un pico de intensidad localizado en la zona cortical objetivo. La distribución del campo eléctrico inducido alcanzó bajo ambos cálculos regiones próximas a la ROI, principalmente la vmPFC y dmPFC, pero con intensidades crecientemente inferiores. Los resultados obtenidos con las simulaciones de los campos eléctricos derivados de las configuraciones de electrodos del experimento 1 proporcionadas por ambos programas sugieren que la menor autopercepción de agresividad del experimento 1, atribuida estadísticamente a la intervención, se debe con mayor probabilidad a la modulación de la DLPFC que de regiones anatómicamente cercanas. De acuerdo con las características de los campos eléctricos inducidos (estudio 3), el efecto conductual obtenido en el experimento 1 puede atribuirse razonablemente al pico de intensidad alcanzado en la zona objetivo, la DLPFC bilateral. Por tanto, la atribución del efecto conductual del estudio 1 a la neuromodulación cortical inducida por la estimulación bihemisférica de la DLPFC se ve reforzada con los resultados obtenidos en el estudio 3. Los resultados de ambos estudios proporcionan así evidencias acerca de la participación de la DLPFC derecha e izquierda en la autopercepción de agresividad, al menos en poblaciones con alto perfil de agresividad, y son congruentes con algunas de las funciones atribuidas a esta región en el hemisferio izquierdo (Hortensius et al., 2012) y derecho (Dambacher et al., 2015a).

Las simulaciones realizadas conforme a la configuración de electrodos del experimento 2 mostraron las mayores diferencias entre las dos herramientas de simulación respecto a la máxima intensidad del campo eléctrico inducido. El foco de mayor intensidad se observó en ambos casos en la ROI. El campo eléctrico se distribuyó diferencialmente entre ambas simulaciones, mostrando la simulación SimNIBS una distribución algo más extensa. Las regiones alcanzadas con ambas simulaciones, más allá de la ROI, fueron la corteza somatosensorial primaria, y regiones occipitales y

temporales posteriores. En la simulación SimNIBS, el campo eléctrico se extendió a M1, dmPFC, DLPFC y vIPFC, con intensidades mayores a las alcanzadas en estas zonas en COMETS. La pérdida de intensidad del campo eléctrico en la distribución desde la ROI fue mayor en COMETS.

Los resultados obtenidos con las simulaciones de los campos eléctricos derivados de las configuraciones de electrodos del experimento 2 proporcionadas por ambos programas sugieren que el efecto nulo conductual observado en tal experimento no puede atribuirse a una modulación ineficaz de la región objetivo, dado que el pico de intensidad se logra en la PPC. Un posible efecto de modulación indirecta de M1 (dada su conectividad con la PPC) no puede estimarse a partir de los resultados del estudio 2, al menos bajo un intervalo de tiempo entre estimulación y ejecución de 30 min, dado que con este protocolo no se observan efectos sobre los RTs. Los resultados de ambos estudios proporcionan evidencias de la participación diferencial de la PPC y M1 en el control motor inhibitorio medido a través de tareas de RT (Molero-Chamizo et al., 2018).



#### 4.3.5. Conclusiones

El cálculo de los campos eléctricos simulados para las configuraciones de electrodos de los experimentos 1 y 2 ha mostrado que la máxima intensidad del campo eléctrico se alcanza en las regiones corticales objetivo (DLPFC bilateral, y PPC izquierda, respectivamente). La propagación de los campos eléctricos en ambas simulaciones también fue razonablemente similar, si bien algunas diferencias en la distribución y dirección del campo eléctrico fueron evidentes entre ambos métodos. La simulación obtenida a partir de la configuración de electrodos del experimento 1 mostró que el pico de intensidad del campo eléctrico inducido se localizó en la zona objetivo (DLPFC bilateralmente). Dado que en el experimento 1 la aplicación de tDCS anodal bihemisférica resultó en una modulación de la agresividad autopercebida en participantes con alta agresividad potencial, en el experimento 3 realizamos una simulación del campo eléctrico inducido mediante esta configuración de electrodos para poder relacionar los resultados conductuales del estudio 1 con las características del campo eléctrico modelado en el experimento 3. El cálculo y las simulaciones realizadas sugieren que la zona objetivo fue efectivamente alcanzada mediante la estimulación, y, en consecuencia, los resultados conductuales del estudio 1 podrían razonablemente relacionarse con los efectos corticales de la aplicación de tDCS sobre la DLPFC. Tomados en conjunto, pues, los resultados del experimento 1 y 3 son congruentes con una implicación causal de la DLPFC bilateral en la percepción de agresividad. Ambos estudios han revelado el potencial de la tDCS como método para estudiar los mecanismos biológicos de la conducta agresiva, y permiten establecer relaciones causales entre la agresividad autopercebida y la actividad de la DLPFC bilateral en una población reclusa. Por otra parte, la simulación obtenida a partir de la configuración de electrodos del experimento 2 mostró que el pico de intensidad del campo eléctrico inducido se localizó igualmente en la zona objetivo (PPC izquierda). En el experimento 2, la aplicación de tDCS anodal izquierda 30 minutos antes de la ejecución motora no resultó en una modulación de los RTs. Con el fin de relacionar estos efectos nulos con las características del campo eléctrico inducido, en un tercer estudio realizamos simulaciones de la intensidad y distribución de los campos eléctricos corticales asociados a la configuración de electrodos del estudio 2. Las simulaciones del estudio 3 mostraron que el protocolo de estimulación utilizado en el estudio 2 impacta sobre la zona objetivo. Esto descarta a

priori la posibilidad de que los efectos conductuales nulos observados en el experimento 2 pudieran deberse a una modulación deficiente de la PPC bajo el protocolo de estimulación utilizado. Tomados en conjunto, pues, los resultados del experimento 2 y 3 permiten concluir que la modulación de la actividad de la PPC izquierda no incide críticamente sobre el control motor inhibitorio, al menos cuando se implementa un intervalo de tiempo entre estimulación y ejecución motora de 30 min. A pesar de las conexiones anatómicas y funcionales observadas entre M1 y PPC (Rivera-Urbina et al., 2015), nuestros hallazgos sugieren una implicación diferencial de ambos nodos de la red motora en tareas simples de RT. En particular, si bien M1 tDCS produce una mejora de los RTs bajo un intervalo de tiempo de 30 min (y, en mayor medida, bajo un intervalo de 0 min) (Molero-Chamizo et al., 2018), esta misma intervención dirigida a la PPC no se asocia con mejoras significativas en los RTS. Las simulaciones y cálculos de los campos eléctricos llevados a cabo en el experimento 3 permiten evidenciar la potencial efectividad de los protocolos de estimulación utilizados para alcanzar las respectivas zonas objetivo, y muestran asimismo la utilidad y fiabilidad de los métodos de simulación utilizados.



## 5. DISCUSIÓN GENERAL



El objetivo general de esta tesis fue explorar la neurobiología de la agresividad-impulsividad y el control motor inhibitorio mediante una técnica de neuromodulación (tDCS) que permite establecer relaciones causales entre regiones corticales y sus funciones. En el estudio 1 se analizó el efecto de la estimulación bilateral sobre la DLPFC en la autopercepción de impulsividad y agresividad en una población reclusa. Las medidas de agresividad física, agresividad verbal e ira se redujeron en la condición anodal de ambos grupos de presos (con y sin historial de asesinato), y estas medidas junto con la medida de hostilidad se redujeron tras la intervención con anodal tDCS en el grupo de asesinos. No hubo efectos significativos de la intervención bajo la condición comparativa sham. De acuerdo con los hallazgos del estudio 1, en el estudio 2 se analizó el efecto de anodal tDCS aplicada sobre un nodo de la red motora (la PPC) en un proceso relacionado con la impulsividad, la ejecución en una tarea de control motor inhibitorio (tarea simple de RT). El objetivo en este segundo estudio fue comprobar si el efecto obtenido en estudios previos bajo estimulación de la M1 con un intervalo de tiempo de 30 min entre estimulación y ejecución (Molero-Chamizo et al., 2018) se reproduce bajo la estimulación de este otro nodo de la red motora. Este objetivo permitió explorar, además, la relación causal entre la actividad de la PPC y la ejecución en una tarea simple de RT, y la efectividad de la estimulación sobre la PPC para modular el control motor inhibitorio a través de una tarea go-no go. Ninguna condición de estimulación, anodal o sham, modificó la ejecución motora bajo este intervalo de tiempo. Finalmente, en un tercer estudio se analizó la especificidad espacial asociada al protocolo de estimulación empleado en los estudios 1 y 2, con el fin de estimar el alcance de la neuromodulación en los objetivos corticales y poder relacionar los respectivos efectos conductuales con el impacto calculado sobre estos objetivos. La mayor intensidad del campo eléctrico inducido bajo cada protocolo se alcanzó en la respectiva zona cortical objetivo, calculándose un pico de intensidad en la DLPFC bilateralmente (estudio 1) y la PPC izquierda (estudio 2). Los cálculos y simulaciones realizados en el estudio 3 permiten relacionar los efectos conductuales obtenidos en el estudio 1 con una modulación efectiva de la DLPFC bilateral, y permiten concluir que el efecto nulo hallado en el estudio 2 no es atribuible a un defecto espacial o cuantitativo del campo eléctrico inducido.

La agresividad es un constructo complejo y heterogéneo que se asocia con una gran variabilidad de resultados entre los estudios neurobiológicos, debido a la diversidad de medidas de resultados, protocolos, procedimientos, herramientas y metodología de estudio empleados. La forma de agresividad que ha recibido mayor atención en los estudios neurobiológicos es la variante impulsiva (Cima et al., 2013). No obstante, la clasificación de agresividad reactiva y proactiva, aunque es similar a la distinción impulsiva/instrumental, ha sido la de mayor utilidad en los estudios experimentales (Cima et al., 2013). Este sistema de clasificación de agresividad considera que ambas formas, reactiva y proactiva, coexisten y contribuyen juntas al nivel total de agresividad de un individuo, aunque permite una evaluación dimensional de cada una de ellas (Mäki-Marttunen et al., 2019; Raine et al., 2006; G. D. Walters, 2005). Los rasgos o formas de agresividad (reactiva y proactiva) se pueden evaluar a través de distintas tareas, y los resultados de éstas pueden contribuir a una medida global del rasgo de agresividad. Este rasgo también puede evaluarse mediante cuestionarios de tipo autoinforme, tales como el BAQ (Buss & Perry, 1992). Debido a que la agresividad impulsiva o reactiva ha atraído notablemente la atención de los estudios neurobiológicos (en igual o mayor medida, quizá, que las conductas agresivas puramente instrumentales o premeditadas), las regiones cerebrales que intervienen en el procesamiento de los afectos, el control de los impulsos y la toma de decisiones emocionales han sido frecuentemente analizadas en el contexto de la agresividad. La actividad reducida de los lóbulos frontales, y particularmente de la PFC, se ha relacionado con comportamientos violentos y agresiones (Keune et al., 2012; Potegal, 2012). Entre las subregiones prefrontales, una reducida actividad de la DLPFC ha sido especialmente vinculada con las conductas agresivas y la regulación emocional de la agresividad (Giancola, 1995; Lane et al., 2011). La neurobiología de la agresividad fue apuntada hace décadas a partir de estudios de neuroimagen y evaluaciones neuropsicológicas en pacientes psiquiátricos o con daño cerebral (Brady et al., 1998), y en menor medida en la población general (Klasen et al., 2013). No obstante, mediante neuromodulación es posible establecer relaciones causales entre la actividad de distintas áreas corticales y diferentes parámetros de agresividad (Choy et al., 2018). La técnica de tDCS, en particular, está permitiendo conocer específicamente la implicación causal de regiones prefrontales en la manifestación de distintas dimensiones de agresividad (Knehans et al., 2022), y plantea

la posibilidad de modular la conducta agresiva de una manera no invasiva (Dambacher et al., 2015a). Los estudios de neuromodulación han mostrado que las diferentes dimensiones de agresividad están sujetas a un perfil de lateralización de las funciones de la DLPFC (Dambacher et al., 2015a; Hortensius et al., 2012). El control bilateral de esta región cortical sobre la agresividad no es del todo claro, y el efecto de la estimulación bihemisférica de la DLPFC sobre parámetros de agresividad se ha analizado únicamente en poblaciones neurotípicas (Choy et al., 2018) pero no en poblaciones con un alto perfil de agresividad. Con el fin de aportar evidencias en este vacío en el conocimiento, realizamos un estudio que incluyó una población reclusa con diferentes grados de agresividad en los delitos cometidos. Los resultados de este estudio revelan que la aplicación de anodal tDCS bilateralmente sobre la DLPFC, durante 3 días consecutivos, con una intensidad de 1.5 mA y durante 15 min por sesión, se asocia con una reducción en la autopercepción de agresividad evaluada mediante el BAQ. Esta reducción se halló en diferentes dimensiones de agresividad y de manera similar en los grupos de presos con mayor o menor historial de violencia y agresión. Estos hallazgos son congruentes en parte con la evidencia previa respecto a la relación entre la actividad de la DLPFC izquierda (Hortensius et al., 2012) y derecha (Dambacher et al., 2015a) y el control de dimensiones específicas de agresividad (Choy et al., 2018; Dambacher et al., 2015a; Hortensius et al., 2012).

Mediante tDCS se ha mostrado una relación entre la actividad de la DLPFC izquierda y medidas de agresión conductual (Hortensius et al., 2012), así como entre la actividad de la DLPFC derecha y medidas de agresión proactiva (Dambacher et al., 2015a). Por otro lado, la estimulación anodal bilateral de la DLPFC ha mostrado tener un impacto sobre las decisiones morales, cuyos procesos neurobiológicos están cercanamente relacionados al comportamiento agresivo (Choy et al., 2018). En general, los procedimientos de neuromodulación dirigidos a conocer la neurobiología de la agresividad han obtenido resultados compatibles entre sí. La variabilidad de protocolos de estimulación, regiones objetivo y resultados de medida hace inevitable que algunos resultados no sean congruentes y difieran aparentemente entre sí. Una diferencia sustancial entre las diferentes investigaciones reside en las características de la muestra de estudio. Los estudios de neuromodulación aquí descritos han incluido muestras



comunitarias, bien de estudiantes universitarios (Dambacher et al., 2015a; Hortensius et al., 2012) o de adultos sanos (Choy et al., 2018). Nuestro estudio 1 incluyó una población forense nunca analizada previamente en el contexto de la neuromodulación y la agresividad, con el fin de explorar el efecto de la intervención en una muestra con un perfil de agresividad mayor al reportado en los estudios previos (Molina-Coloma et al., 2018). Otra diferencia metodológica a destacar es la diversidad de tareas y medidas de resultados utilizadas para analizar las diferentes dimensiones de agresividad. En nuestro estudio, diferentes dimensiones de agresividad fueron evaluadas mediante el BAQ, obteniendo medidas pre y post-tDCS, lo cual contrasta con el patrón habitual de medición post-tDCS sin medida de referencia en la línea base (Choy et al., 2018; Dambacher et al., 2015a; Hortensius et al., 2012). La heterogeneidad de las pruebas, tareas y puntos temporales de medición en los diferentes estudios de neuromodulación añade una dificultad a la hora de comparar sus resultados. A esta heterogeneidad se suma la diversidad de protocolos de estimulación empleados en estos estudios. En la literatura analizada se reporta una única sesión de estimulación mediante tDCS (Choy et al., 2018; Dambacher et al., 2015a; Hortensius et al., 2012). Dado el potencial de la neuromodulación para inducir plasticidad neural, y de acuerdo con el componente cognitivo y emocional de la conducta analizada, nosotros optamos por un protocolo de estimulación multisesión dirigido a promover mecanismos de neuroplasticidad necesarios para mejorar la autopercepción de agresividad en la muestra de estudio (Brunoni et al., 2012).

Los resultados del estudio 1 revelan la utilidad de la tDCS como una herramienta útil para estudiar la neurobiología de la conducta agresiva/impulsiva al establecer relaciones causales entre la autopercepción de agresividad y la actividad de la DLPFC bilateral. Nuevos estudios deberían demostrar estas relaciones en diferentes contextos de agresividad, lo cual permitiría, además, determinar el potencial de la tDCS para modular la conducta agresiva real. Estos estudios también deberían determinar el protocolo de estimulación óptimo para conocer las relaciones causales entre las regiones moduladas y los parámetros de agresividad, lo cual facilitaría la traslación de estos protocolos a contextos clínicos y de agresividad real. Además, debido a la naturaleza del contexto en el que se realizó el estudio (dos prisiones estatales), no fueron posibles nuevas

mediciones del efecto de la intervención en diferentes momentos temporales, lo cual limitó el seguimiento de la efectividad de la intervención, factor este que también debería ser explorado en investigaciones futuras.

Debido a que un determinante importante de la conducta agresiva es la impulsividad y el control inhibitorio, y dado que se conoce el efecto de anodal tDCS aplicada sobre M1 en la ejecución motora y en el control inhibitorio en tareas de RT (Molero-Chamizo et al., 2018), se analizó la implicación de un área de la red motora (PPC) conectada funcionalmente con M1 (Rivera-Urbina et al., 2015) en el control motor inhibitorio medido a través de una tarea de respuesta go/no go. La actividad de M1 y PPC y su conectividad son un mecanismo bien definido que interviene en diferentes fases del aprendizaje motor (Deiber et al., 1997; Sakurada et al., 2019). Algunos estudios han revelado la implicación de M1 en el aprendizaje motor inicial (Grafton et al., 1995), y de la PPC en procesos de consolidación y aprendizaje motor tardío (Grafton et al., 1998; Rivera-Urbina et al., 2022). Por otro parte, la implicación de M1 en el control motor inhibitorio y la ejecución motora se ha evaluado a través de diversas tareas, incluidas las tareas simples de RT (Miller & Low, 2001; Niemi & Näätänen, 1981). Mediante anodal tDCS aplicada sobre M1 se han obtenido explicaciones causales de la relación entre esta región cortical y la ejecución motora en tareas de RT (Molero-Chamizo et al., 2018). Molero-Chamizo et al. (2018) han revelado, además, la importancia de los intervalos de tiempo entre estimulación y ejecución respecto al papel de M1 en el desempeño en tareas RT. Estos autores observaron una mejora significativa en los RTs asociada a la aplicación de tDCS anodal en la M1 izquierda cuando la tarea se realizaba inmediatamente después de la estimulación. Este efecto se debilitó cuando se introdujo un intervalo de 30 min entre estimulación y ejecución, y desapareció con un intervalo de 60 min. Dada la evidencia previa sobre la importancia de los intervalos de tiempo entre estimulación y ejecución motora cuando se aplica tDCS sobre la M1, se analizó el efecto de una única sesión de anodal tDCS o sham tDCS sobre la PPC izquierda bajo un intervalo de tiempo entre estimulación y ejecución motora de 30 min, intervalo de tiempo en el que M1 tDCS produce una mejora débil de los RTs (Molero-Chamizo et al., 2018). Esta aproximación permitió explorar la participación de un nodo de la red motora conectado con M1 en el control inhibitorio y la ejecución en tareas go/no go, dados los efectos de

M1 anodal tDCS sobre los RTs (Nitsche, Schauenburg, Lang, et al., 2003) y la importancia de los intervalos de tiempo entre estimulación y ejecución en estos efectos (Molero-Chamizo et al., 2018). Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas entre la ejecución previa y posterior a la estimulación en ninguno de los grupos (anodal o sham). Estos resultados sugieren que la modulación de la PPC izquierda mediante anodal tDCS no tiene un impacto en los RTs cuando se introduce un intervalo de tiempo de 30 min entre estimulación y ejecución. Bajo este mismo intervalo de tiempo, la estimulación de M1 impacta mínimamente sobre los RTs (Molero-Chamizo et al., 2018), lo que sugiere que ambos nodos de la red motora intervienen diferencialmente en el control motor inhibitorio en tareas go/no go.

Si bien la participación de M1 en aprendizaje (Grafton et al., 1995) y en ejecución motora (Molero-Chamizo et al., 2018) está bien establecida, la importancia funcional de la PPC en la ejecución motora en tareas simples de RT necesita ser analizada. Estudios recientes han revelado la implicación de la PPC en aprendizaje motor implícito (A. Kumar et al., 2020), particularmente en el proceso de consolidación motora (Pollok et al., 2020). La estimulación catodal de la PPC izquierda 30 min después de un entrenamiento motor se ha asociado con RTs mayores para las secuencias motoras aprendidas, en comparación con anodal o sham tDCS (Pollok et al., 2020), revelando la participación de la PPC en procesos de consolidación de memorias implícitas. Por otro lado, Rivera-Urbina et al. (2022) estudiaron el efecto de PPC vs. M1 anodal tDCS aplicada en diferentes fases del aprendizaje motor (adquisición y consolidación) durante la realización de una tarea de aprendizaje motor implícito (SRTT). La estimulación se aplicó, bien en la fase de adquisición del aprendizaje, o bien en la fase de consolidación. Los resultados obtenidos fueron coherentes con la evidencia previa respecto a la participación de la PPC en fases específicas del aprendizaje motor (Catalan, 1998; Hamano et al., 2020; Honda et al., 1998), dado que observaron una mejora en el RT en la tarea SRT cuando la estimulación anodal (pero no sham) sobre la PPC se aplicó en la fase de consolidación (pero no en la de adquisición) del aprendizaje motor (Rivera-Urbina et al., 2022). De acuerdo con estos autores, no sólo el área cortical objetivo sino también el momento de la estimulación respecto a las fases del aprendizaje son críticos en el estudio de la neurobiología del aprendizaje motor mediante tDCS (Rivera-Urbina et al., 2022). Los procedimientos de

neuroimagen han apuntado, además, a un papel de la PPC en diferentes modalidades de aprendizaje, y han propuesto la confluencia de un sistema funcional multimodal de memoria en la PPC facilitado por redes corticales específicas reclutadas según la modalidad de estímulos codificados (Wagner et al., 2005).

Con respecto a la posible función de la PPC en el control motor inhibitorio en tareas de RT, estudios previos no han obtenido evidencia de esta relación (Krause et al., 2014). Nuestros resultados tampoco apoyan una función crítica de la PPC en la ejecución motora en tareas go/no go, dado que los RTs no se vieron afectados mediante un protocolo de estimulación que sí ha demostrado impactar en la ejecución motora bajo estimulación de M1 (Molero-Chamizo et al., 2018). Estudios futuros mediante tDCS habrán de analizar la participación de la PPC en tareas de RT implementando diferentes intervalos de tiempo y comparando los efectos de la polaridad. La mejora en la focalidad de la estimulación y la elaboración de diseños que permitan comparaciones directas de los efectos de la estimulación sobre M1 y PPC son también necesarias.

En el tercer estudio analizamos la especificidad espacial asociada al protocolo de estimulación empleado en los estudios 1 y 2 a través de cálculos y simulaciones de los campos eléctricos corticales inducidos en cada caso. El objetivo de este estudio fue analizar las características de los campos eléctricos modelados a partir de los estudios 1 y 2 y su relación con los respectivos resultados conductuales. Se realizaron simulaciones de los campos eléctricos inducidos en ambos estudios mediante dos programas informáticos, COMETS y SimNIBS, con el fin de comprobar la fiabilidad de los resultados del modelamiento. Ambas herramientas de simulación revelaron que los protocolos tDCS utilizados en cada caso se asocian con picos de intensidad alcanzados en las zonas corticales objetivo. La distribución del campo eléctrico correspondiente a cada estudio fue algo más extensa bajo los cálculos proporcionados por el programa informático SimNIBS, en comparación con las simulaciones realizadas con el programa COMETS, extendiéndose el campo eléctrico en ambos casos a regiones cercanas a la ROI, pero con intensidades notablemente inferiores al pico de intensidad. Los cálculos y simulaciones realizadas en el tercer estudio permiten reforzar las conclusiones obtenidas en el estudio 1 respecto a la relación causal entre la DLPFC y la agresividad, al aportar una estimación del alcance de la estimulación en la zona objetivo. Sin embargo, el protocolo de

estimulación del estudio 2 sugiere que la PPC no está implicada en la ejecución motora evaluada mediante tareas de RT cuando se introduce un intervalo de tiempo entre estimulación y ejecución de 30 minutos. Este aparente efecto nulo de la estimulación sobre la PPC en la ejecución motora no parece deberse a un defecto (espacial o cuantitativo) en el campo eléctrico inducido, de acuerdo con los cálculos y las simulaciones realizados en el estudio 3.

Los objetivos de esta tesis doctoral fueron analizar los sustratos neurales de dos procesos cognitivos y conductuales relacionados, la agresividad-impulsividad, evaluada mediante autoinformes, y el control motor inhibitorio, medido a través de la ejecución motora en una tarea de RT. Los resultados han aportado datos relevantes y novedosos acerca de los sistemas corticales implicados en las respectivas conductas evaluadas, y suponen un avance en el conocimiento de la neurobiología de estas conductas. Asimismo, este trabajo de investigación ha mostrado la validez y la seguridad de una técnica de neuromodulación no invasiva, la tDCS, para explorar los mecanismos biológicos de la conducta. Los hallazgos del estudio 1 y 2 tienen, además, una relevancia que trasciende la investigación básica, toda vez que el entendimiento de los mecanismos neurales de la agresividad y el control inhibitorio tiene evidentes implicaciones traslacionales en contextos clínicos y sociales. Las conclusiones conductuales de ambos estudios han sido, además, reforzadas con la realización del estudio 3. La participación de la DLPFC en la autopercepción de agresividad concluida en el estudio 1 es compatible con los resultados obtenidos en el estudio 3, el cual aportó una estimación de la efectividad del protocolo de estimulación dirigido a modular la actividad de esta región cortical. En conjunto estos resultados permiten elaborar un planteamiento concluyente acerca de las funciones de la DLPFC en agresividad e impulsividad. Respecto al estudio 2, el protocolo de estimulación no modificó los RTs, lo cual muestra la diferente función de la región analizada, la PPC, en la ejecución motora, con respecto a M1. Nuestro estudio 3 permitió, asimismo, concluir que el efecto nulo de la estimulación no está ligado a una posible ineficacia del protocolo tDCS. Estos hallazgos también tienen un potencial traslacional, puesto que ayudan a definir los nodos de la red motora que podrían modularse durante los procesos de rehabilitación motora en la práctica clínica.

Nuevos estudios deberían analizar a gran escala los efectos de la tDCS en el comportamiento agresivo no experimental (contextos de agresividad real) y en determinados cuadros clínicos caracterizados por conductas agresivas, así como los efectos de esta intervención no invasiva en el control motor inhibitorio mediante comparaciones directas entre distintos nodos de la red motora, y bajo diferentes polaridades de estimulación e intervalos de tiempo post-tDCS.



## **6. CONCLUSIONES GENERALES**





Este trabajo de investigación ha incluido la realización de tres estudios dirigidos a explorar los mecanismos neurales de dos conductas socialmente importantes, y cuyos procesos cognitivos están relacionados; la agresividad y la conducta impulsiva, por un lado, y el control motor inhibitorio y la ejecución motora, por otro. En particular, en el primer estudio de esta tesis se analizó mediante tDCS la participación bilateral de la DLPFC en diferentes dimensiones de agresividad con el objetivo de aportar explicaciones causales de la relación entre esta región prefrontal y la percepción de agresividad e impulsividad. Los resultados mostraron una reducción dependiente del protocolo de estimulación en la autopercepción de agresividad en la población de estudio, caracterizada por altos niveles de agresividad de acuerdo con sus perfiles forenses. Estos resultados aportan evidencia nueva respecto a la participación bilateral de la DLPFC en dimensiones concretas de agresividad, lo cual no había sido investigado previamente de manera sistemática en una población reclusa. Además, estos hallazgos revelan la utilidad de la tDCS en el análisis de la neurobiología de la conducta agresiva, y promueven la utilización de procedimientos de neuromodulación no invasiva con el objetivo de aportar explicaciones mecanicistas de las relaciones entre el cerebro y la conducta. Desde un punto de vista traslacional, el estudio 1 aporta igualmente evidencias respecto a la seguridad y tolerabilidad de la estimulación cerebral no invasiva, lo cual es trascendental en relación con su posible aplicación futura en situaciones de agresividad real y en el control de las conductas agresivas en la práctica clínica. Investigaciones futuras deberían analizar la posible lateralización de las distintas dimensiones de agresividad en diversas poblaciones, neurotípicas y clínicas, y la interacción entre ambos hemisferios en el control central de las conductas agresivas, así como el potencial de la tDCS para controlar la agresividad real. Asimismo, la focalidad de la tDCS y sus efectos diferenciales dependientes de la polaridad deberían ser analizados sistemáticamente en estudios a gran escala.

Debido a que la impulsividad y la reacción psicomotora son factores determinantes en la conducta agresiva, el segundo estudio de esta tesis fue diseñado para dilucidar la participación de la PPC izquierda en el control motor inhibitorio, con el objetivo de aportar explicaciones causales de la relación entre la actividad de la PPC y la ejecución motora en una tarea de RT, considerando los efectos que sobre estas respuestas tiene

la estimulación de una región conectada con la PPC, la M1 (Molero-Chamizo et al., 2018). Debido a la importancia que los intervalos de tiempo entre estimulación y ejecución tienen en la mejora en los RTs, en este segundo estudio se incluyó un intervalo en el que el efecto de anodal tDCS aplicada sobre M1 ha demostrado ser débil, en comparación con la ejecución motora inmediata tras la estimulación (Molero-Chamizo et al., 2018). Los resultados mostraron que los RTs obtenidos tras la intervención no fueron significativamente diferentes a los observados en la línea base, lo cual sugiere que, bajo el protocolo de estimulación y el intervalo de tiempo utilizados, la aplicación de anodal tDCS en la región de la PPC no impacta sobre la ejecución motora en tareas de RT. Estos resultados plantean la posibilidad de una participación diferencial de la PPC y M1 en ejecución motora, considerando también el diferente papel que ambos nodos corticales tienen en las diferentes fases del aprendizaje motor (Nitsche, Schauenburg, Lang, et al., 2003; Rivera-Urbina et al., 2022). El descubrimiento mediante tDCS de los mecanismos cerebrales que gobiernan el control motor inhibitorio tiene, además, una incidencia directa sobre la posibilidad de modular estos mecanismos de manera no invasiva en la práctica clínica y en la rehabilitación psicomotora. El tercer estudio de esta tesis se diseñó para explorar las características de los campos eléctricos inducidos mediante los protocolos de estimulación utilizados en los estudios 1 y 2, con el objetivo de poder relacionar los resultados conductuales obtenidos en cada uno de ellos con el alcance estimado de la estimulación en los respectivos targets corticales. Los resultados mostraron que, en ambos estudios, el pico de intensidad de los campos eléctricos inducidos se localiza en la zona cortical objetivo. Estos análisis proporcionan validez a las conclusiones del estudio 1, y permiten argumentar que los efectos conductuales obtenidos en él son compatibles con una modulación efectiva de la DLPFC bilateral. Los resultados del estudio 3 indican, en cambio, que el efecto nulo observado en el estudio 2 no es atribuible a un defecto espacial o cuantitativo del campo eléctrico inducido. El cálculo y simulación de los campos eléctricos realizados en el estudio 3 permite concluir que la estimulación efectiva de la PPC izquierda no impacta en el control motor inhibitorio y los RTs, al menos bajo el protocolo tDCS y el intervalo entre estimulación y ejecución utilizados. Estos resultados muestran, además, la utilidad del cálculo y simulación de los campos eléctricos inducidos mediante tDCS en el diseño y optimización de los estudios de neuromodulación.

En definitiva, los hallazgos de esta tesis doctoral proporcionan nuevas evidencias acerca de las estructuras corticales relacionadas con el comportamiento agresivo y el control motor inhibitorio, lo cual tiene diversas implicaciones sociales (en situaciones de agresividad real) y terapéuticas (en el manejo de condiciones clínicas asociadas con las conductas agresivas y en procesos de rehabilitación motora).



## REFERENCIAS



- Alam, M., Truong, D. Q., Khadka, N., & Bikson, M. (2016). Spatial and polarity precision of concentric high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS). *Physics in Medicine and Biology*, *61*(12), 4506–4521. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/12/4506>
- Albizu, A., Fang, R., Indahlastari, A., O’Shea, A., Stolte, S. E., See, K. B., Boutzoukas, E. M., Kraft, J. N., Nissim, N. R., & Woods, A. J. (2020). Machine learning and individual variability in electric field characteristics predict tDCS treatment response. *Brain Stimulation*, *13*(6), 1753–1764. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.10.001>
- Anderson, C. A., Lindsay, J. J., & Bushman, B. J. (1999). Research in the Psychological Laboratory: Truth or Triviality? *Current Directions in Psychological Science*, *8*(1), 3–9. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.00002>
- Andreu-Rodríguez, J. M., Peña-Fernández, Ma. E., & Graña-Gómez, J. L. (2002). Adaptación psicométrica de la versión española del Cuestionario de Agresión. *Psicothema*, *14*(2), 476–482.
- Angius, L., Mauger, A. R., Hopker, J., Pascual-Leone, A., Santarnecchi, E., & Marcora, S. M. (2018). Bilateral extracephalic transcranial direct current stimulation improves endurance performance in healthy individuals. *Brain Stimulation*, *11*(1), 108–117. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.09.017>
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., Cohen, L. G., Douthwaite, G., Ellrich, J., Flöel, A., Fregni, F., George, M. S., Hamilton, R., Haueisen, J., Herrmann, C. S., Hummel, F. C., Lefaucheur, J. P., Liebetanz, D., Loo, C. K., ... Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology*, *128*(9), 1774–1809. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001>
- Antal, A., Ambrus, G. G., & Chaieb, L. (2014). The impact of electrical stimulation techniques on behavior. *WIREs Cognitive Science*, *5*(6), 649–659. <https://doi.org/10.1002/wcs.1319>
- Antal, A., Nitsche, M. A., Kincses, T. Z., Kruse, W., Hoffmann, K., & Paulus, W. (2004). Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of



- the motor and extrastriate visual areas in humans. *European Journal of Neuroscience*, 19(10), 2888–2892. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03367.x>
- Antal, A., Nitsche, M. A., Kruse, W., Kincses, T. Z., Hoffmann, K.-P., & Paulus, W. (2004). Direct Current Stimulation over V5 Enhances Visuomotor Coordination by Improving Motion Perception in Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(4), 521–527. <https://doi.org/10.1162/089892904323057263>
- Antonenko, D., Grittner, U., Saturnino, G., Nierhaus, T., Thielscher, A., & Flöel, A. (2021). Inter-individual and age-dependent variability in simulated electric fields induced by conventional transcranial electrical stimulation. *NeuroImage*, 224, 117413. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117413>
- Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S., & Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *The Journal of Physiology*, 568(2), 653–663. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.088310>
- Armstrong, T. A., & Boutwell, B. B. (2012). Low Resting Heart Rate and Rational Choice: Integrating Biological Correlates of Crime in Criminological Theories. *Journal of Criminal Justice*, 40(1), 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.jcrimjus.2011.11.001>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(4), 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.02.010>
- Arul-Anandam, A. P., Loo, C., & Mitchell, P. (2010). Induction of Hypomanic Episode With Transcranial Direct Current Stimulation. *The Journal of ECT*, 26(1), 68–69. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181a744bf>
- Baccaro, A., Brunoni, A. R., Bensenor, I. M., & Fregni, F. (2010). Hypomanic episode in unipolar depression during transcranial direct current stimulation. *Acta Neuropsychiatrica*, 22(6), 316–318. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2010.00495.x>

- Balleine, B. W., & Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: Contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, *37*(4–5), 407–419. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00033-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00033-1)
- Banks, S. J., Eddy, K. T., Angstadt, M., Nathan, P. J., & Phan, K. L. (2007). Amygdala–frontal connectivity during emotion regulation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *2*(4), 303–312. <https://doi.org/10.1093/scan/nsm029>
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *The Lancet*, *325*(8437), 1106–1107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. -F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology*, *591*(7), 1987–2000. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>
- Battaglini, L., Contemori, G., Penzo, S., & Maniglia, M. (2020). tRNS effects on visual contrast detection. *Neuroscience Letters*, *717*, 134696. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134696>
- Begemann, M. J., Brand, B. A., Ćurčić-Blake, B., Aleman, A., & Sommer, I. E. (2020). Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, *50*(15), 2465–2486. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003670>
- Berkman, E. T. (2017). The neuroscience of self-control. In D. De Ridder, M. Adriaanse, & K. Fujita (Eds.), *The Routledge International Handbook of Self-Control in Health and Well-Being* (1st ed., pp. 112–126). Routledge. <https://doi.org/10.4324/9781315648576-10>
- Berkman, E. T., & Lieberman, M. D. (2009). Using Neuroscience to Broaden Emotion Regulation: Theoretical and Methodological Considerations. *Social and Personality Psychology Compass*, *3*(4), 475–493. <https://doi.org/10.1111/j.1751-9004.2009.00186.x>

- Berryhill, M. E., & Martin, D. (2018). Cognitive Effects of Transcranial Direct Current Stimulation in Healthy and Clinical Populations: An Overview. *The Journal of ECT*, 34(3), e25–e35. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000534>
- Bestmann, S., & Walsh, V. (2017). Transcranial electrical stimulation. *Current Biology*, 27(23), R1258–R1262. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.11.001>
- Bhalerao, G. V., Sreeraj, V. S., Bose, A., Narayanaswamy, J. C., & Venkatasubramanian, G. (2021). Comparison of electric field modeling pipelines for transcranial direct current stimulation. *Neurophysiologie Clinique*, 51(4), 303–318. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2021.05.002>
- Bhattacharjee, S., Kashyap, R., Rapp, B., Oishi, K., Desmond, J. E., & Chen, S. H. A. (2019). Simulation Analyses of tDCS Montages for the Investigation of Dorsal and Ventral Pathways. *Scientific Reports*, 9(1), 12178. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47654-y>
- Bi, B., Che, D., & Bai, Y. (2022). Neural network of bipolar disorder: Toward integration of neuroimaging and neurocircuit-based treatment strategies. *Translational Psychiatry*, 12(1), 143. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01917-x>
- Bikson, M., Datta, A., & Elwassif, M. (2009). Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 120(6), 1033–1034. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.03.018>
- Bikson, M., Datta, A., Rahman, A., & Scaturro, J. (2010). Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: Role of “return” electrode’s position and size. *Clinical Neurophysiology*, 121(12), 1976–1978. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.05.020>
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B. M., Jankord, R., Kirton, A., ... Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*, 9(5), 641–661. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>

- Bikson, M., Inoue, M., Akiyama, H., Deans, J. K., Fox, J. E., Miyakawa, H., & Jefferys, J. G. R. (2004). Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices *in vitro*. *The Journal of Physiology*, 557(1), 175–190. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.055772>
- Blumer, D., & Benson, D. F., (1975). Personality changes with frontal and temporal lobe lesions. In D. F. Benson & D. Blumer (Eds.), *Psychiatric aspects of neurological disease* (pp. 151-169). New York: Grune and Stratton.
- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(2), 249–254. <https://doi.org/10.1017/S1461145707007833>
- Boros, K., Poreisz, C., Münchau, A., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2008). Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *European Journal of Neuroscience*, 27(5), 1292–1300. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06090.x>
- Borrione, L., & Brunoni, A. R. (2017). Primum non nocere or primum facere meliorem? Hacking the brain in the 21st century. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 39(4), 232–238. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0075>
- Brady, K. T., Myrick, H., & McElroy, S. (1998). The Relationship Between Substance Use Disorders, Impulse Control Disorders, and Pathological Aggression. *The American Journal on Addictions*, 7(3), 221–230. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.1998.tb00340.x>
- Braver, T. S., Reynolds, J. R., & Donaldson, D. I. (2003). Neural Mechanisms of Transient and Sustained Cognitive Control during Task Switching. *Neuron*, 39(4), 713–726. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00466-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00466-5)
- Brennan, S., McLoughlin, D. M., O’Connell, R., Bogue, J., O’Connor, S., McHugh, C., & Glennon, M. (2017). Anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex enhances emotion recognition in depressed

- patients and controls. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 39(4), 384–395. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1230595>
- Brodt, S., Gais, S., Beck, J., Erb, M., Scheffler, K., & Schönauer, M. (2018). Fast track to the neocortex: A memory engram in the posterior parietal cortex. *Science*, 362(6418), 1045–1048. <https://doi.org/10.1126/science.aau2528>
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(8), 1133–1145. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D. J., Valero-Cabre, A., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 5(3), 175–195. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>
- Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T. A., De Oliveira, J. F., Goulart, A., Boggio, P. S., Lotufo, P. A., Benseñor, I. M., & Fregni, F. (2013). The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study: Results From a Factorial, Randomized, Controlled Trial. *JAMA Psychiatry*, 70(4), 383. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.32>
- Brunoni, A. R., Valiengo, L., Zanao, T., De Oliveira, J. F., Bensenor, I. M., & Fregni, F. (2011). Manic Psychosis After Sertraline and Transcranial Direct-Current Stimulation. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(3), E4–E5. <https://doi.org/10.1176/jnp.23.3.inpe4>
- Bryden, M. P. (1977). Measuring handedness with questionnaires. *Neuropsychologia*, 15(4–5), 617–624. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(77\)90067-7](https://doi.org/10.1016/0028-3932(77)90067-7)
- Buss, A. H., & Perry, M. (1992). The Aggression Questionnaire. *Journal of Personality and Social Psychology*, 63(3), 452–459. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.63.3.452>

- Carlén, M. (2017). What constitutes the prefrontal cortex? *Science*, *358*(6362), 478–482. <https://doi.org/10.1126/science.aan8868>
- Carlsen, A. N., Eagles, J. S., & MacKinnon, C. D. (2015). Transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area modulates the preparatory activation level in the human motor system. *Behavioural Brain Research*, *279*, 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.11.009>
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *67*(2), 319–333. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.67.2.319>
- Catalan, M. (1998). The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: A PET study. *Brain*, *121*(2), 253–264. <https://doi.org/10.1093/brain/121.2.253>
- Catanzaro, S. J., & Mearns, J. (1990). Measuring Generalized Expectancies for Negative Mood Regulation: Initial Scale Development and Implications. *Journal of Personality Assessment*, *54*(3–4), 546–563. <https://doi.org/10.1080/00223891.1990.9674019>
- Caulfield, K. A., & George, M. S. (2022). Optimized APPS-tDCS electrode position, size, and distance doubles the on-target stimulation magnitude in 3000 electric field models. *Scientific Reports*, *12*(1), 20116. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24618-3>
- Caulfield, K. A., Badran, B. W., DeVries, W. H., Summers, P. M., Kofmehl, E., Li, X., Borckardt, J. J., Bikson, M., & George, M. S. (2020). Transcranial electrical stimulation motor threshold can estimate individualized tDCS dosage from reverse-calculation electric-field modeling. *Brain Stimulation*, *13*(4), 961–969. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.04.007>
- Caulfield, K. A., Badran, B. W., Li, X., Bikson, M., & George, M. S. (2020). Can transcranial electrical stimulation motor threshold estimate individualized tDCS doses over the

- prefrontal cortex? Evidence from reverse-calculation electric field modeling. *Brain Stimulation*, 13(4), 1150–1152. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.05.012>
- Chase, H. W., Boudewyn, M. A., Carter, C. S., & Phillips, M. L. (2020). Transcranial direct current stimulation: A roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation. *Molecular Psychiatry*, 25(2), 397–407. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0499-9>
- Chen, C.-Y. (2018). Right ventrolateral prefrontal cortex involvement in proactive and reactive aggression: A transcranial direct current stimulation study. *NeuroReport*, 29(17), 1509–1515. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001144>
- Chen, L., Chen, G., Gong, X., & Fang, F. (2023). Integrating electric field modeling and pre-tDCS behavioral performance to predict the individual tDCS effect on visual crowding. *Journal of Neural Engineering*, 20(5), 056019. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/acfa8c>
- Chester, D. S., & DeWall, C. N. (2019). Intimate partner violence perpetration corresponds to a dorsal-ventral gradient in medial PFC reactivity to interpersonal provocation. *Social Neuroscience*, 14(2), 173–182. <https://doi.org/10.1080/17470919.2018.1430613>
- Chhatbar, P. Y., Kautz, S. A., Takacs, I., Rowland, N. C., Revuelta, G. J., George, M. S., Bikson, M., & Feng, W. (2018). Evidence of transcranial direct current stimulation-generated electric fields at subthalamic level in human brain in vivo. *Brain Stimulation*, 11(4), 727–733. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.03.006>
- Choy, O., Raine, A., & Hamilton, R. H. (2018). Stimulation of the Prefrontal Cortex Reduces Intentions to Commit Aggression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Stratified, Parallel-Group Trial. *The Journal of Neuroscience*, 38(29), 6505–6512. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3317-17.2018>
- Cima, M., Raine, A., Meesters, C., & Popma, A. (2013). Validation of the Dutch Reactive Proactive Questionnaire (RPQ): Differential Correlates of Reactive and Proactive Aggression From Childhood to Adulthood. *Aggressive Behavior*, 39(2), 99–113. <https://doi.org/10.1002/ab.21458>

- Cohen, J. R., Berkman, E. T., & Lieberman, M. D. (2013). Intentional and Incidental Self-Control in Ventrolateral Prefrontal Cortex. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), *Principles of Frontal Lobe Function* (pp. 417–440). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199837755.003.0030>
- Cohen-Zimmerman, S., Chau, A., Krueger, F., Gordon, B., & Grafman, J. (2017). Machiavellian tendencies increase following damage to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, *107*, 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.11.007>
- Coplan, J. D., Webler, R., Gopinath, S., Abdallah, C. G., & Mathew, S. J. (2018). Neurobiology of the dorsolateral prefrontal cortex in GAD: Aberrant neurometabolic correlation to hippocampus and relationship to anxiety sensitivity and IQ. *Journal of Affective Disorders*, *229*, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.001>
- Cuypers, K., Leenus, D. J. F., Van Den Berg, F. E., Nitsche, M. A., Thijs, H., Wenderoth, N., & Meesen, R. L. J. (2013). Is Motor Learning Mediated by tDCS Intensity? *PLoS ONE*, *8*(6), e67344. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067344>
- Dambacher, F., Schuhmann, T., Lobbestael, J., Arntz, A., Brugman, S., & Sack, A. T. (2015a). Reducing proactive aggression through non-invasive brain stimulation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *10*(10), 1303–1309. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv018>
- Dambacher, F., Schuhmann, T., Lobbestael, J., Arntz, A., Brugman, S., & Sack, A. T. (2015b). No Effects of Bilateral tDCS over Inferior Frontal Gyrus on Response Inhibition and Aggression. *PLOS ONE*, *10*(7), e0132170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132170>
- Das, S., Holland, P., Frens, M. A., & Donchin, O. (2016). Impact of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Neuronal Functions. *Frontiers in Neuroscience*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00550>
- DaSilva, A. F., Truong, D. Q., DosSantos, M. F., Toback, R. L., Datta, A., & Bikson, M. (2015). State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and



- conventional tDCS montages used for migraine and pain control. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00089>
- Datta, A., Zhou, X., Su, Y., Parra, L. C., & Bikson, M. (2013). Validation of finite element model of transcranial electrical stimulation using scalp potentials: Implications for clinical dose. *Journal of Neural Engineering*, 10(3), 036018. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/10/3/036018>
- De Witte, S., Klooster, D., Dedoncker, J., Duprat, R., Remue, J., & Baeken, C. (2018). Left prefrontal neuronavigated electrode localization in tDCS: 10–20 EEG system versus MRI-guided neuronavigation. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 274, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2018.02.001>
- Deiber, M.-P., Wise, S. P., Honda, M., Catalan, M. J., Grafman, J., & Hallett, M. (1997). Frontal and Parietal Networks for Conditional Motor Learning: A Positron Emission Tomography Study. *Journal of Neurophysiology*, 78(2), 977–991. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.2.977>
- DeWall, C. N., Finkel, E. J., Lambert, N. M., Slotter, E. B., Bodenhausen, G. V., Pond, R. S., Renzetti, C. M., & Fincham, F. D. (2013). The voodoo doll task: Introducing and validating a novel method for studying aggressive inclinations. *Aggressive Behavior*, 39(6), 419–439. <https://doi.org/10.1002/ab.21496>
- Diamond, P. M., & Magaletta, P. R. (2006). The Short-Form Buss-Perry Aggression Questionnaire (BPAQ-SF): A Validation Study With Federal Offenders. *Assessment*, 13(3), 227–240. <https://doi.org/10.1177/1073191106287666>
- Dolan, M., Deakin, W. J. F., Roberts, N., & Anderson, I. (2002). Serotonergic and cognitive impairment in impulsive aggressive personality disordered offenders: Are there implications for treatment? *Psychological Medicine*, 32(1), 105–117. <https://doi.org/10.1017/S0033291701004688>
- Dong, L., Ke, Y., Liu, S., Song, X., & Ming, D. (2020). Effects of HD-tDCS combined with working memory training on event-related potentials. *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, 3553–3556. <https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9176063>

- Drummond, N. M., Hayduk-Costa, G., Leguerrier, A., & Carlsen, A. N. (2017). Effector-independent reduction in choice reaction time following bi-hemispheric transcranial direct current stimulation over motor cortex. *PLOS ONE*, *12*(3), e0172714. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172714>
- Dudai, Y., Karni, A., & Born, J. (2015). The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron*, *88*(1), 20–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.004>
- Dwyer, D. M., Dunn, M. J., Rhodes, S. E. V., & Killcross, A. S. (2010). Lesions of the prelimbic prefrontal cortex prevent response conflict produced by action–outcome associations. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *63*(3), 417–424. <https://doi.org/10.1080/17470210903411049>
- Eagly, A. H., & Steffen, V. J. (1986). Gender and aggressive behavior: A meta-analytic review of the social psychological literature. *Psychological Bulletin*, *100*(3), 309–330. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.100.3.309>
- Ehsani, F., Bakhtiary, A. H., Jaberzadeh, S., Talimkhani, A., & Hajihassani, A. (2016). Differential effects of primary motor cortex and cerebellar transcranial direct current stimulation on motor learning in healthy individuals: A randomized double-blind sham-controlled study. *Neuroscience Research*, *112*, 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2016.06.003>
- Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D., & Williams, K. D. (2003). Does Rejection Hurt? An fMRI Study of Social Exclusion. *Science*, *302*(5643), 290–292. <https://doi.org/10.1126/science.1089134>
- Eisenberger, N. I., Taylor, S. E., Gable, S. L., Hilmert, C. J., & Lieberman, M. D. (2007). Neural pathways link social support to attenuated neuroendocrine stress responses. *NeuroImage*, *35*(4), 1601–1612. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.01.038>
- Elyamany, O., Leicht, G., Herrmann, C. S., & Mulert, C. (2021). Transcranial alternating current stimulation (tACS): From basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *271*(1), 135–156. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01209-9>

- Esmailpour, Z., Marangolo, P., Hampstead, B. M., Bestmann, S., Galletta, E., Knotkova, H., & Bikson, M. (2018). Incomplete evidence that increasing current intensity of tDCS boosts outcomes. *Brain Stimulation*, *11*(2), 310–321. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.12.002>
- Evans, C., Bachmann, C., Lee, J. S. A., Gregoriou, E., Ward, N., & Bestmann, S. (2020). Dose-controlled tDCS reduces electric field intensity variability at a cortical target site. *Brain Stimulation*, *13*(1), 125–136. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.004>
- Faria, P., Hallett, M., & Miranda, P. C. (2011). A finite element analysis of the effect of electrode area and inter-electrode distance on the spatial distribution of the current density in tDCS. *Journal of Neural Engineering*, *8*(6), 066017. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/8/6/066017>
- Fertonani, A., & Miniussi, C. (2017). Transcranial Electrical Stimulation: What We Know and Do Not Know About Mechanisms. *The Neuroscientist*, *23*(2), 109–123. <https://doi.org/10.1177/1073858416631966>
- Filmer, H. L., Dux, P. E., & Mattingley, J. B. (2014). Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends in Neurosciences*, *37*(12), 742–753. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.08.003>
- Filmer, H. L., Mattingley, J. B., & Dux, P. E. (2013). Improved multitasking following prefrontal tDCS. *Cortex*, *49*(10), 2845–2852. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.08.015>
- Flöel, A. (2014). tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *NeuroImage*, *85*, 934–947. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.098>
- Floresco, S. B., Block, A. E., & Tse, M. T. L. (2008). Inactivation of the medial prefrontal cortex of the rat impairs strategy set-shifting, but not reversal learning, using a novel, automated procedure. *Behavioural Brain Research*, *190*(1), 85–96. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.02.008>
- Foerster, Á., Rocha, S., Wiesiolek, C., Chagas, A. P., Machado, G., Silva, E., Fregni, F., & Monte-Silva, K. (2013). Site-specific effects of mental practice combined with

- transcranial direct current stimulation on motor learning. *European Journal of Neuroscience*, 37(5), 786–794. <https://doi.org/10.1111/ejn.12079>
- Foerster, B. R., Nascimento, T. D., DeBoer, M., Bender, M. A., Rice, I. C., Truong, D. Q., Bikson, M., Clauw, D. J., Zubieta, J., Harris, R. E., & DaSilva, A. F. (2015). Brief Report: Excitatory and Inhibitory Brain Metabolites as Targets of Motor Cortex Transcranial Direct Current Stimulation Therapy and Predictors of Its Efficacy in Fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 67(2), 576–581. <https://doi.org/10.1002/art.38945>
- Frank, E., Wilfurth, S., Landgrebe, M., Eichhammer, P., Hajak, G., & Langguth, B. (2010). Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation*, 3(1), 58–59. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.04.002>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J. L., Wagner, T., Rigonatti, S. P., Castro, A. W., Souza, D. R., Riberto, M., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., & Pascual-Leone, A. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1), 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.023>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Berman, F., Antal, A., Feredoes, E., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Silva, M. T. A., Paulus, W., & Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*, 166(1), 23–30. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2334-6>
- Fregni, F., El-Hagrassy, M. M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., Brunelin, J., Nakamura-Palacios, E. M., Marangolo, P., Venkatasubramanian, G., San-Juan, D., Caumo, W., Bikson, M., Brunoni, A. R., Neuromodulation Center Working Group, Cardenas-Rojas, A., Giannoni-Luza, S., Leao, J., Teixeira Leffa, D., ... Zeng, H. (2021). Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 24(4), 256–313. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa051>

- Fregni, F., Nitsche, M. A., Loo, C. K., Brunoni, A. R., Marangolo, P., Leite, J., Carvalho, S., Bolognini, N., Caumo, W., Paik, N. J., Simis, M., Ueda, K., Ekhtiari, H., Luu, P., Tucker, D. M., Tyler, W. J., Brunelin, J., Datta, A., Juan, C. H., ... Bikson, M. (2015). Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 32(1), 22–35. <https://doi.org/10.3109/10601333.2015.980944>
- Fresnoza, S., Paulus, W., Nitsche, M. A., & Kuo, M.-F. (2014). Nonlinear Dose-Dependent Impact of D1 Receptor Activation on Motor Cortex Plasticity in Humans. *The Journal of Neuroscience*, 34(7), 2744–2753. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3655-13.2014>
- Fumagalli, M., Vergari, M., Pasqualetti, P., Marceglia, S., Mameli, F., Ferrucci, R., Mrakic-Sposta, S., Zago, S., Sartori, G., Pravettoni, G., Barbieri, S., Cappa, S., & Priori, A. (2010). Brain Switches Utilitarian Behavior: Does Gender Make the Difference? *PLoS ONE*, 5(1), e8865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008865>
- Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, 31(3/5), 373–385. <https://doi.org/10.1023/A:1024190429920>
- Gallucci, A., Riva, P., Romero Lauro, L. J., & Bushman, B. J. (2020). Stimulating the ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) modulates frustration-induced aggression: A tDCS experiment. *Brain Stimulation*, 13(2), 302–309. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.015>
- Gálvez, V., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Sachdev, P., & Loo, C. K. (2011). Hypomania Induction in a Patient With Bipolar II Disorder by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *The Journal of ECT*, 27(3), 256–258. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182012b89>
- Geng, F., Tian, J., Wu, J.-L., Luo, Y., Zou, W.-J., Peng, C., & Lu, G.-F. (2018). Dorsomedial prefrontal cortex 5-HT<sub>6</sub> receptors regulate anxiety-like behavior. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 18(1), 58–67. <https://doi.org/10.3758/s13415-017-0552-6>

- Gerevich, J., Bácskai, E., & Czobor, P. (2007). The generalizability of the Buss–Perry Aggression Questionnaire. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 16(3), 124–136. <https://doi.org/10.1002/mpr.221>
- Giancola, P. R. (1995). Evidence for dorsolateral and orbital prefrontal cortical involvement in the expression of aggressive behavior. *Aggressive Behavior*, 21(6), 431–450. [https://doi.org/10.1002/1098-2337\(1995\)21:6<431::AID-AB2480210604>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1098-2337(1995)21:6<431::AID-AB2480210604>3.0.CO;2-Q)
- Giancola, P. R., Mezzich, A. C., & Tarter, R. E. (1998). Executive cognitive functioning, temperament, and antisocial behavior in conduct-disordered adolescent females. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(4), 629–641. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.107.4.629>
- Gilam, G., Abend, R., Gurevitch, G., Erdman, A., Baker, H., Ben-Zion, Z., & Hendler, T. (2018). Attenuating anger and aggression with neuromodulation of the vmPFC: A simultaneous tDCS-fMRI study. *Cortex*, 109, 156–170. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.09.010>
- Giordano, J., Bikson, M., Kappenman, E. S., Clark, V. P., Coslett, H. B., Hamblin, M. R., Hamilton, R., Jankord, R., Kozumbo, W. J., McKinley, R. A., Nitsche, M. A., Reilly, J. P., Richardson, J., Wurzman, R., & Calabrese, E. (2017). Mechanisms and Effects of Transcranial Direct Current Stimulation. *Dose-Response*, 15(1), 155932581668546. <https://doi.org/10.1177/1559325816685467>
- Goldberg, E. (2009a). When the Leader Is Wounded. In E. Goldberg (Ed.), *The new executive brain: Frontal lobes in a complex world* (pp. 148-170). Oxford Univ. Press.
- Goldberg, E. (2009b). Social Maturity, Morality, Law, and the Frontal Lobes. In E. Goldberg (Ed.), *The new executive brain: Frontal lobes in a complex world* (pp. 171-188). Oxford Univ. Press.
- Goldin, P. R., McRae, K., Ramel, W., & Gross, J. J. (2008). The Neural Bases of Emotion Regulation: Reappraisal and Suppression of Negative Emotion. *Biological Psychiatry*, 63(6), 577–586. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.031>

- Gonzalez, C. C., & Burke, M. R. (2018). Motor Sequence Learning in the Brain: The Long and Short of It. *Neuroscience*, 389, 85–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.01.061>
- Gonzalez, C. C., Billington, J., & Burke, M. R. (2016). The involvement of the fronto-parietal brain network in oculomotor sequence learning using fMRI. *Neuropsychologia*, 87, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.021>
- Gottfredson, M. R., & Hirschi, T. (1990). The Nature of Criminality: Low Self-Control. In M. R. Gottfredson & T. Hirschi (Eds.), *A general theory of crime* (pp. 85-123). Stanford University Press. <https://doi.org/10.1515/9781503621794>
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. (1995). Functional Mapping of Sequence Learning in Normal Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7(4), 497–510. <https://doi.org/10.1162/jocn.1995.7.4.497>
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. B. (1998). Abstract and Effector-Specific Representations of Motor Sequences Identified with PET. *The Journal of Neuroscience*, 18(22), 9420–9428. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-22-09420.1998>
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. B. (2002). Motor sequence learning with the nondominant left hand: A PET functional imaging study. *Experimental Brain Research*, 146(3), 369–378. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1181-y>
- Guerra, A., López-Alonso, V., Cheeran, B., & Suppa, A. (2020). Solutions for managing variability in non-invasive brain stimulation studies. *Neuroscience Letters*, 719, 133332. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.12.060>
- Haddon, J. E., & Killcross, A. S. (2005). MEDIAL PREFRONTAL CORTEX LESIONS ABOLISH CONTEXTUAL CONTROL OF COMPETING RESPONSES. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 84(3), 485–504. <https://doi.org/10.1901/jeab.2005.81-04>
- Haddon, J. E., & Killcross, S. (2006). Prefrontal Cortex Lesions Disrupt the Contextual Control of Response Conflict. *The Journal of Neuroscience*, 26(11), 2933–2940. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3243-05.2006>

- Hamano, Y. H., Sugawara, S. K., Yoshimoto, T., & Sadato, N. (2020). The motor engram as a dynamic change of the cortical network during early sequence learning: An fMRI study. *Neuroscience Research*, *153*, 27–39. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2019.03.004>
- Harmon-Jones, E., Harmon-Jones, C., Abramson, L., & Peterson, C. K. (2009). PANAS positive activation is associated with anger. *Emotion*, *9*(2), 183–196. <https://doi.org/10.1037/a0014959>
- Hashemirad, F., Fitzgerald, P. B., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2017). Single-Session Anodal tDCS with Small-Size Stimulating Electrodes Over Frontoparietal Superficial Sites Does Not Affect Motor Sequence Learning. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00153>
- He, W., Fong, P.-Y., Leung, T. W. H., & Huang, Y.-Z. (2020). Protocols of non-invasive brain stimulation for neuroplasticity induction. *Neuroscience Letters*, *719*, 133437. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.02.045>
- Heneka, M. T., Carson, M. J., Khoury, J. E., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., Jacobs, A. H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R. M., Herrup, K., Frautschy, S. A., Finsen, B., Brown, G. C., Verkhratsky, A., Yamanaka, K., Koistinaho, J., Latz, E., Halle, A., ... Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *14*(4), 388–405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)
- Henigsberg, N., Šarac, H., Radoš, M., Radoš, M., Ozretić, D., Foro, T., Erdeljić Turk, V., Hrabač, P., Bajs Janović, M., Rak, B., & Kalember, P. (2017). Lower Choline-Containing Metabolites/Creatine (Cr) Rise and Failure to Sustain NAA/Cr Levels in the Dorsolateral Prefrontal Cortex Are Associated with Depressive Episode Recurrence under Maintenance Therapy: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Psychiatry*, *8*, 277. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00277>
- Herwig, U., Satrapi, P., & Schönfeldt-Lecuona, C. (2003). Using the International 10-20 EEG System for Positioning of Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain*



- Topography*, 16(2), 95–99.  
<https://doi.org/10.1023/B:BRAT.0000006333.93597.9d>
- Hiser, J., & Koenigs, M. (2018). The Multifaceted Role of the Ventromedial Prefrontal Cortex in Emotion, Decision Making, Social Cognition, and Psychopathology. *Biological Psychiatry*, 83(8), 638–647.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.030>
- Honda, M., Deiber, M. P., Ibáñez, V., Pascual-Leone, A., Zhuang, P., & Hallett, M. (1998). Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. *Brain: A Journal of Neurology*, 121(Pt 11), 2159–2173.  
<https://doi.org/10.1093/brain/121.11.2159>
- Hortensius, R., Schutter, D. J. L. G., & Harmon-Jones, E. (2012). When anger leads to aggression: Induction of relative left frontal cortical activity with transcranial direct current stimulation increases the anger–aggression relationship. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(3), 342–347. <https://doi.org/10.1093/scan/nsr012>
- Huang, Y., Liu, A. A., Lafon, B., Friedman, D., Dayan, M., Wang, X., Bikson, M., Doyle, W. K., Devinsky, O., & Parra, L. C. (2017). Measurements and models of electric fields in the in vivo human brain during transcranial electric stimulation. *eLife*, 6, e18834.  
<https://doi.org/10.7554/eLife.18834>
- Huang, Y.-Z., Lu, M.-K., Antal, A., Classen, J., Nitsche, M., Ziemann, U., Ridding, M., Hamada, M., Ugawa, Y., Jaberzadeh, S., Suppa, A., Paulus, W., & Rothwell, J. (2017). Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clinical Neurophysiology*, 128(11), 2318–2329.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.09.007>
- Hyman, J. M., Ma, L., Balaguer-Ballester, E., Durstewitz, D., & Seamans, J. K. (2012). Contextual encoding by ensembles of medial prefrontal cortex neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(13), 5086–5091.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1114415109>
- Hyun Sang Suh, Sang Hyuk Kim, Won Hee Lee, & Tae-Seong Kim. (2009). Realistic simulation of transcranial direct current stimulation via 3-d high-resolution finite

- element analysis: Effect of tissue anisotropy. *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 638–641. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.5333686>
- Im, C.-H., Park, J.-H., Shim, M., Chang, W. H., & Kim, Y.-H. (2012). Evaluation of local electric fields generated by transcranial direct current stimulation with an extracephalic reference electrode based on realistic 3D body modeling. *Physics in Medicine and Biology*, *57*(8), 2137–2150. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/8/2137>
- Iyer, M. B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., & Wassermann, E. M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, *64*(5), 872–875. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152986.07469.E9>
- Jackson, M. P., Rahman, A., Lafon, B., Kronberg, G., Ling, D., Parra, L. C., & Bikson, M. (2016). Animal models of transcranial direct current stimulation: Methods and mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, *127*(11), 3425–3454. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.08.016>
- Jog, M. V., Smith, R. X., Jann, K., Dunn, W., Lafon, B., Truong, D., Wu, A., Parra, L., Bikson, M., & Wang, D. J. J. (2016). In-vivo Imaging of Magnetic Fields Induced by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Human Brain using MRI. *Scientific Reports*, *6*(1), 34385. <https://doi.org/10.1038/srep34385>
- Jung, M. W., Qin, Y., McNaughton, B. L., & Barnes, C. A. (1998). Firing characteristics of deep layer neurons in prefrontal cortex in rats performing spatial working memory tasks. *Cerebral Cortex*, *8*(5), 437–450. <https://doi.org/10.1093/cercor/8.5.437>
- Kalisch, R., Wiech, K., Critchley, H. D., Seymour, B., O’Doherty, J. P., Oakley, D. A., Allen, P., & Dolan, R. J. (2005). Anxiety Reduction through Detachment: Subjective, Physiological, and Neural Effects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(6), 874–883. <https://doi.org/10.1162/0898929054021184>
- Kang, J., Kim, A., Kang, Y., Han, K.-M., & Ham, B.-J. (2022). The Indirect Effect of Prefrontal Gray Matter Volume on Suicide Attempts among Individuals with Major Depressive

- Disorder. *Experimental Neurobiology*, 31(2), 97–104.  
<https://doi.org/10.5607/en22008>
- Karabanov, A. N., Jin, S.-H., Joutsen, A., Poston, B., Aizen, J., Ellenstein, A., & Hallett, M. (2012). Timing-dependent modulation of the posterior parietal cortex–primary motor cortex pathway by sensorimotor training. *Journal of Neurophysiology*, 107(11), 3190–3199. <https://doi.org/10.1152/jn.01049.2011>
- Karabanov, A. N., Saturnino, G. B., Thielscher, A., & Siebner, H. R. (2019). Can Transcranial Electrical Stimulation Localize Brain Function? *Frontiers in Psychology*, 10, 213. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00213>
- Kashoo, F. Z., Al-Baradie, R. S., Alzahrani, M., Alanazi, A., Manzar, M. D., Gugnani, A., Sidiq, M., Shaphe, M. A., Sirajudeen, M. S., Ahmad, M., Althumayri, B., Aljandal, A., Almansour, A., Alshewaier, S. A., & Chahal, A. (2022). Effect of Transcranial Direct Current Stimulation Augmented with Motor Imagery and Upper-Limb Functional Training for Upper-Limb Stroke Rehabilitation: A Prospective Randomized Controlled Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(22), 15199. <https://doi.org/10.3390/ijerph192215199>
- Kasten, F. H., Duecker, K., Maack, M. C., Meiser, A., & Herrmann, C. S. (2019). Integrating electric field modeling and neuroimaging to explain inter-individual variability of tACS effects. *Nature Communications*, 10(1), 5427. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13417-6>
- Kelley, W. M., Wagner, D. D., & Heatherton, T. F. (2015). In Search of a Human Self-Regulation System. *Annual Review of Neuroscience*, 38(1), 389–411. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014243>
- Keune, P. M., Van Der Heiden, L., Várkuti, B., Konicar, L., Veit, R., & Birbaumer, N. (2012). Prefrontal brain asymmetry and aggression in imprisoned violent offenders. *Neuroscience Letters*, 515(2), 191–195. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.03.058>
- Kiehl, K. A., Bates, A. T., Laurens, K. R., Hare, R. D., & Liddle, P. F. (2006). Brain potentials implicate temporal lobe abnormalities in criminal psychopaths. *Journal of*

- Abnormal Psychology*, 115(3), 443–453. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.3.443>
- Kim, S. H., & Hamann, S. (2007). Neural Correlates of Positive and Negative Emotion Regulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(5), 776–798. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.5.776>
- Klasen, M., Wolf, D., Eisner, P. D., Habel, U., Repple, J., Vernaleken, I., Schlüter, T., Eggermann, T., Zerres, K., Zepf, F. D., & Mathiak, K. (2018). Neural networks underlying trait aggression depend on MAOA gene alleles. *Brain Structure and Function*, 223(2), 873–881. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1528-6>
- Klasen, M., Zvyagintsev, M., Schwenger, M., Mathiak, K. A., Sarkheil, P., Weber, R., & Mathiak, K. (2013). Quetiapine modulates functional connectivity in brain aggression networks. *NeuroImage*, 75, 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.053>
- Klauss, J., Penido Pinheiro, L. C., Silva Merlo, B. L., Correia Santos, G. D. A., Fregni, F., Nitsche, M. A., & Miyuki Nakamura-Palacios, E. (2014). A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(11), 1793–1803. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000984>
- Klein, E., Mann, A., Huber, S., Bloechle, J., Willmes, K., Karim, A. A., Nuerk, H.-C., & Moeller, K. (2013). Bilateral Bi-Cephalic Tdcs with Two Active Electrodes of the Same Polarity Modulates Bilateral Cognitive Processes Differentially. *PLoS ONE*, 8(8), e71607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071607>
- Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 52, 3–6.
- Klinzing, J. G., Niethard, N., & Born, J. (2019). Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nature Neuroscience*, 22(10), 1598–1610. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0467-3>

- Knehans, R., Schuhmann, T., Roef, D., Nelen, H., À Campo, J., & Lobbestael, J. (2022). Modulating Behavioural and Self-Reported Aggression with Non-Invasive Brain Stimulation: A Literature Review. *Brain Sciences*, 12(2), 200. <https://doi.org/10.3390/brainsci12020200>
- Koch, G., & Rothwell, J. C. (2009). TMS investigations into the task-dependent functional interplay between human posterior parietal and motor cortex. *Behavioural Brain Research*, 202(2), 147–152. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.023>
- Korai, S. A., Ranieri, F., Di Lazzaro, V., Papa, M., & Cirillo, G. (2021). Neurobiological After-Effects of Low Intensity Transcranial Electric Stimulation of the Human Nervous System: From Basic Mechanisms to Metaplasticity. *Frontiers in Neurology*, 12, 587771. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.587771>
- Krause, V., Weber, J., & Pollok, B. (2014). The Posterior Parietal Cortex (PPC) Mediates Anticipatory Motor Control. *Brain Stimulation*, 7(6), 800–806. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.08.003>
- Kross, E., Egner, T., Ochsner, K., Hirsch, J., & Downey, G. (2007). Neural Dynamics of Rejection Sensitivity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(6), 945–956. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.6.945>
- Kuehne, M., Heimrath, K., Heinze, H.-J., & Zaehle, T. (2015). Transcranial Direct Current Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Shifts Preference of Moral Judgments. *PLOS ONE*, 10(5), e0127061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127061>
- Kujach, S., Byun, K., Hyodo, K., Suwabe, K., Fukuie, T., Laskowski, R., Dan, I., & Soya, H. (2018). A transferable high-intensity intermittent exercise improves executive performance in association with dorsolateral prefrontal activation in young adults. *NeuroImage*, 169, 117–125. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.003>
- Kumar, A., Panthi, G., Divakar, R., & Mutha, P. K. (2020). Mechanistic determinants of effector-independent motor memory encoding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(29), 17338–17347. <https://doi.org/10.1073/pnas.2001179117>

- Kumar, N., Manning, T. F., & Ostry, D. J. (2019). Somatosensory cortex participates in the consolidation of human motor memory. *PLOS Biology*, *17*(10), e3000469. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000469>
- Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2012). Effects of Transcranial Electrical Stimulation on Cognition. *Clinical EEG and Neuroscience*, *43*(3), 192–199. <https://doi.org/10.1177/1550059412444975>
- Kuo, M.-F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*, *85*, 948–960. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.117>
- Kuo, M.-F., Unger, M., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2008). Limited impact of homeostatic plasticity on motor learning in humans. *Neuropsychologia*, *46*(8), 2122–2128. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.023>
- Laakso, I., Mikkonen, M., Koyama, S., Hirata, A., & Tanaka, S. (2019). Can electric fields explain inter-individual variability in transcranial direct current stimulation of the motor cortex? *Scientific Reports*, *9*(1), 626. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37226-x>
- Laakso, I., Tanaka, S., Koyama, S., De Santis, V., & Hirata, A. (2015). Inter-subject Variability in Electric Fields of Motor Cortical tDCS. *Brain Stimulation*, *8*(5), 906–913. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.05.002>
- Lane, S. D., Kjome, K. L., & Moeller, F. G. (2011). Neuropsychiatry of Aggression. *Neurologic Clinics*, *29*(1), 49–64. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.10.006>
- Lee, C., Jung, Y.-J., Lee, S. J., & Im, C.-H. (2017). COMETS2: An advanced MATLAB toolbox for the numerical analysis of electric fields generated by transcranial direct current stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, *277*, 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.12.008>
- Leenus, D. J. F., Cuypers, K., Vanvlijmen, D., & Meesen, R. L. J. (2015). The effect of anodal transcranial direct current stimulation on multi-limb coordination

- performance. *Neuroscience*, 290, 11–17.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.12.053>
- Lefaucheur, J.-P., & Wendling, F. (2019). Mechanisms of action of tDCS: A brief and practical overview. *Neurophysiologie Clinique*, 49(4), 269–275.  
<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.07.013>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Leite, J., Carvalho, S., Fregni, F., & Gonçalves, Ó. F. (2011). Task-Specific Effects of tDCS-Induced Cortical Excitability Changes on Cognitive and Motor Sequence Set Shifting Performance. *PLoS ONE*, 6(9), e24140.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024140>
- Leloup, L., Miletich, D. D., Andriet, G., Vandermeeren, Y., & Samson, D. (2016). Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation on the Right Temporo-Parietal Junction Modulates the Use of Mitigating Circumstances during Moral Judgments. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00355>
- Lieberman, J. D., Solomon, S., Greenberg, J., & McGregor, H. A. (1999). A hot new way to measure aggression: Hot sauce allocation. *Aggressive Behavior*, 25(5), 331–348.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2337\(1999\)25:5<331::AID-AB2>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2337(1999)25:5<331::AID-AB2>3.0.CO;2-1)
- Liebetanz, D., Klinker, F., Hering, D., Koch, R., Nitsche, M. A., Potschka, H., Löscher, W., Paulus, W., & Tergau, F. (2006). Anticonvulsant Effects of Transcranial Direct-current Stimulation (tDCS) in the Rat Cortical Ramp Model of Focal Epilepsy. *Epilepsia*, 47(7), 1216–1224. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00539.x>
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human

- motor cortex excitability. *Brain: A Journal of Neurology*, 125(Pt 10), 2238–2247. <https://doi.org/10.1093/brain/awf238>
- Lin, C.-H. J., Chiang, M.-C., Wu, A. D., Iacoboni, M., Udompholkul, P., Yazdanshenas, O., & Knowlton, B. J. (2012). Enhanced Motor Learning in Older Adults Is Accompanied by Increased Bilateral Frontal and Fronto-Parietal Connectivity. *Brain Connectivity*, 2(2), 56–68. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0059>
- Liu, A., Vöröslakos, M., Kronberg, G., Henin, S., Krause, M. R., Huang, Y., Opitz, A., Mehta, A., Pack, C. C., Krekelberg, B., Berényi, A., Parra, L. C., Melloni, L., Devinsky, O., & Buzsáki, G. (2018). Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nature Communications*, 9(1), 5092. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07233-7>
- Liu, Q., Shen, Y., Cao, X., Li, Y., Chen, Y., Yang, W., & Yuan, T. (2017). Either at left or right, both high and low frequency rTMS of dorsolateral prefrontal cortex decreases cue induced craving for methamphetamine. *The American Journal on Addictions*, 26(8), 776–779. <https://doi.org/10.1111/ajad.12638>
- López-Alonso, V., Cheeran, B., Río-Rodríguez, D., & Fernández-del-Olmo, M. (2014). Inter-individual Variability in Response to Non-invasive Brain Stimulation Paradigms. *Brain Stimulation*, 7(3), 372–380. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.004>
- Lutz, J. (2016). The Validity of Crowdsourcing Data in Studying Anger and Aggressive Behavior: A Comparison of Online and Laboratory Data. *Social Psychology*, 47(1), 38–51. <https://doi.org/10.1027/1864-9335/a000256>
- Ma, L., Hyman, J. M., Durstewitz, D., Phillips, A. G., & Seamans, J. K. (2016). A Quantitative Analysis of Context-Dependent Remapping of Medial Frontal Cortex Neurons and Ensembles. *Journal of Neuroscience*, 36(31), 8258–8272. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3176-15.2016>
- Mäki-Marttunen, V., Hagen, T., & Espeseth, T. (2019). Proactive and reactive modes of cognitive control can operate independently and simultaneously. *Acta Psychologica*, 199, 102891. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2019.102891>



- Malenka, R. C. (1994). Synaptic plasticity in the hippocampus: LTP and LTD. *Cell*, 78(4), 535–538. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90517-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90517-7)
- Manola, L., Holsheimer, J., Veltink, P., & Buitenweg, J. R. (2007). Anodal vs cathodal stimulation of motor cortex: A modeling study. *Clinical Neurophysiology*, 118(2), 464–474. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.09.012>
- Mante, V., Sussillo, D., Shenoy, K. V., & Newsome, W. T. (2013). Context-dependent computation by recurrent dynamics in prefrontal cortex. *Nature*, 503(7474), 78–84. <https://doi.org/10.1038/nature12742>
- Marquis, J., Killcross, S., & Haddon, J. E. (2007). Inactivation of the prelimbic, but not infralimbic, prefrontal cortex impairs the contextual control of response conflict in rats. *European Journal of Neuroscience*, 25(2), 559–566. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05295.x>
- Maslen, H., Douglas, T., Cohen Kadosh, R., Levy, N., & Savulescu, J. (2014). The regulation of cognitive enhancement devices: Extending the medical model. *Journal of Law and the Biosciences*, 1(1), 68–93. <https://doi.org/10.1093/jlb/lst003>
- Matsumoto, H., & Ugawa, Y. (2017). Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2016.12.003>
- McRae, K., Hughes, B., Chopra, S., Gabrieli, J. D. E., Gross, J. J., & Ochsner, K. N. (2010). The Neural Bases of Distraction and Reappraisal. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(2), 248–262. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21243>
- Mehta, P. H., & Beer, J. (2010). Neural Mechanisms of the Testosterone–Aggression Relation: The Role of Orbitofrontal Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(10), 2357–2368. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21389>
- Merton, P. A., & Morton, H. B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762), 227–227. <https://doi.org/10.1038/285227a0>
- Metwally, M. K., Young Sun Cho, Hae-Jeong Park, & Tae-Seong Kim. (2012). Investigation of the electric field components of tDCS via anisotropically conductive gyri-specific finite element head models. *2012 Annual International Conference of the IEEE*

- Engineering in Medicine and Biology Society*, 5514–5517.  
<https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6347243>
- Meyer, H. C., & Bucci, D. J. (2016). Imbalanced Activity in the Orbitofrontal Cortex and Nucleus Accumbens Impairs Behavioral Inhibition. *Current Biology*, 26(20), 2834–2839. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.08.034>
- Mikkonen, M., Laakso, I., Tanaka, S., & Hirata, A. (2020). Cost of focality in TDCS: Interindividual variability in electric fields. *Brain Stimulation*, 13(1), 117–124. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.017>
- Miller, J. O., & Low, K. (2001). Motor processes in simple, go/no-go, and choice reaction time tasks: A psychophysiological analysis. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 27(2), 266–289. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.27.2.266>
- Miranda, P. C., Lomarev, M., & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(7), 1623–1629. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.009>
- Modolo, J., Denoyer, Y., Wendling, F., & Benquet, P. (2018). Physiological effects of low-magnitude electric fields on brain activity: Advances from in vitro, in vivo and in silico models. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 8, 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2018.09.006>
- Molae-Ardekani, B., Márquez-Ruiz, J., Merlet, I., Leal-Campanario, R., Gruart, A., Sánchez-Campusano, R., Birot, G., Ruffini, G., Delgado-García, J.-M., & Wendling, F. (2013). Effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on cortical activity: A computational modeling study. *Brain Stimulation*, 6(1), 25–39. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.12.006>
- Molenberghs, P., Ogilvie, C., Louis, W. R., Decety, J., Bagnall, J., & Bain, P. G. (2015). The neural correlates of justified and unjustified killing: An fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(10), 1397–1404. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv027>

- Molero-Chamizo, A., Alameda Bailén, J. R., Garrido Béjar, T., García López, M., Jaén Rodríguez, I., Gutiérrez Lérida, C., Pérez Panal, S., González Ángel, G., Lemus Corchero, L., Ruiz Vega, M. J., Nitsche, M. A., & Rivera-Urbina, G. N. (2018). Poststimulation time interval-dependent effects of motor cortex anodal tDCS on reaction-time task performance. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *18*(1), 167–175. <https://doi.org/10.3758/s13415-018-0561-0>
- Molero-Chamizo, A., Martín Riquel, R., Moriana, J. A., Nitsche, M. A., & Rivera-Urbina, G. N. (2019). Bilateral Prefrontal Cortex Anodal tDCS Effects on Self-reported Aggressiveness in Imprisoned Violent Offenders. *Neuroscience*, *397*, 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.11.018>
- Molero-Chamizo, A., Nitsche, M. A., Gutiérrez Lérida, C., Salas Sánchez, Á., Martín Riquel, R., Andújar Barroso, R. T., Alameda Bailén, J. R., García Palomeque, J. C., & Rivera-Urbina, G. N. (2021). Standard Non-Personalized Electric Field Modeling of Twenty Typical tDCS Electrode Configurations via the Computational Finite Element Method: Contributions and Limitations of Two Different Approaches. *Biology*, *10*(12), 1230. <https://doi.org/10.3390/biology10121230>
- Molero-Chamizo, A., Sánchez, M. Á. S., Riquel, R. M., Gutiérrez Lérida, C., & Rivera-Urbina, G. N. (2020). Regulation and Ethics of Transcranial Electrical Stimulation: A General View. *Neurophysiology*, *52*(3), 234–238. <https://doi.org/10.1007/s11062-020-09875-0>
- Moliadze, V., Antal, A., & Paulus, W. (2010). Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clinical Neurophysiology*, *121*(12), 2165–2171. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.033>
- Molina-Coloma, V., Salaberría, K., & Pérez, J. I. (2018). La Personalidad en Población Carcelaria: Un Estudio Comparativo en Ecuador. *Anuario de Psicología Jurídica*, *28*(1), 1–7. <https://doi.org/10.5093/apj2018a5>
- Moll, J., Oliveira-Souza, R. D., Garrido, G. J., Bramati, I. E., Caparelli-Daquer, E. M. A., Paiva, M. L. M. F., Zahn, R., & Grafman, J. (2007). The self as a moral agent: Linking

- the neural bases of social agency and moral sensitivity. *Social Neuroscience*, 2(3–4), 336–352. <https://doi.org/10.1080/17470910701392024>
- Möller, A., Nemmi, F., Karlsson, K., & Klingberg, T. (2017). Transcranial Electric Stimulation Can Impair Gains during Working Memory Training and Affects the Resting State Connectivity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 364. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00364>
- Monterosso, J. R., Ainslie, G., Xu, J., Cordova, X., Domier, C. P., & London, E. D. (2007). Frontoparietal cortical activity of methamphetamine-dependent and comparison subjects performing a delay discounting task. *Human Brain Mapping*, 28(5), 383–393. <https://doi.org/10.1002/hbm.20281>
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Stimulation*, 6(3), 424–432. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.011>
- Mosayebi-Samani, M., Jamil, A., Salvador, R., Ruffini, G., Haueisen, J., & Nitsche, M. A. (2021). The impact of individual electrical fields and anatomical factors on the neurophysiological outcomes of tDCS: A TMS-MEP and MRI study. *Brain Stimulation*, 14(2), 316–326. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.01.016>
- Müller-Leinß, J.-M., Enzi, B., Flasbeck, V., & Brüne, M. (2018). Retaliation or selfishness? An rTMS investigation of the role of the dorsolateral prefrontal cortex in prosocial motives. *Social Neuroscience*, 13(6), 701–709. <https://doi.org/10.1080/17470919.2017.1411828>
- Nasseri, P., Nitsche, M. A., & Ekhtiari, H. (2015). A framework for categorizing electrode montages in transcranial direct current stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00054>
- Nejati, V., Salehinejad, M. A., & Nitsche, M. A. (2018). Interaction of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex (l-DLPFC) and Right Orbitofrontal Cortex (OFC) in Hot and Cold Executive Functions: Evidence from Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Neuroscience*, 369, 109–123. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.10.042>

- Neuling, T., Wagner, S., Wolters, C. H., Zaehle, T., & Herrmann, C. S. (2012). Finite-Element Model Predicts Current Density Distribution for Clinical Applications of tDCS and tACS. *Frontiers in Psychiatry*, 3. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00083>
- Nielsen, J. D., Madsen, K. H., Puonti, O., Siebner, H. R., Bauer, C., Madsen, C. G., Saturnino, G. B., & Thielscher, A. (2018). Automatic skull segmentation from MR images for realistic volume conductor models of the head: Assessment of the state-of-the-art. *NeuroImage*, 174, 587–598. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.03.001>
- Niemi, P., & Näätänen, R. (1981). Foreperiod and simple reaction time. *Psychological Bulletin*, 89(1), 133–162. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.89.1.133>
- Nitsche, M. A., & Bikson, M. (2017). Extending the parameter range for tDCS: Safety and tolerability of 4 mA stimulation. *Brain Stimulation*, 10(3), 541–542. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.03.002>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Transcranial direct current stimulation – update 2011. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 29(6), 463–492. <https://doi.org/10.3233/RNN-2011-0618>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2015). Vascular safety of brain plasticity induction via transcranial direct currents. *Neurology*, 84(6), 556–557. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001242>
- Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review.

- Experimental Neurology*, 219(1), 14–19.  
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.03.038>
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karaköse, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2007). Shaping the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation of the Human Motor Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 97(4), 3109–3117.  
<https://doi.org/10.1152/jn.01312.2006>
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Pharmacological Modulation of Cortical Excitability Shifts Induced by Transcranial Direct Current Stimulation in Humans. *The Journal of Physiology*, 553(1), 293–301.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>
- Nitsche, M. A., Jakoubkova, M., Thirugnanasambandam, N., Schmalfuss, L., Hulleman, S., Sonka, K., Paulus, W., Trenkwalder, C., & Happe, S. (2010). Contribution of the Premotor Cortex to Consolidation of Motor Sequence Learning in Humans During Sleep. *Journal of Neurophysiology*, 104(5), 2603–2614.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00611.2010>
- Nitsche, M. A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004). Consolidation of Human Motor Cortical Neuroplasticity by D-Cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1573–1578.  
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300517>
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Chapter 27 Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation – technical, safety and functional aspects. In *Supplements to Clinical Neurophysiology* (Vol. 56, pp. 255–276). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S1567-424X\(09\)70230-2](https://doi.org/10.1016/S1567-424X(09)70230-2)
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology*, 114(11), 2220–2222. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00235-9](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00235-9)

- Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C., & Paulus, W. (2003). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, *114*(4), 600–604. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00412-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00412-1)
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003). Facilitation of Implicit Motor Learning by Weak Transcranial Direct Current Stimulation of the Primary Motor Cortex in the Human. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *15*(4), 619–626. <https://doi.org/10.1162/089892903321662994>
- Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., Fricke, K., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., & Tergau, F. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, *568*(1), 291–303. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.092429>
- Nowak, L. G., & Bullier, J. (1998). Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. *Experimental Brain Research*, *118*(4), 477–488. <https://doi.org/10.1007/s002210050304>
- Ochsner, K. N., Ray, R. D., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Chopra, S., Gabrieli, J. D. E., & Gross, J. J. (2004). For better or for worse: Neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *NeuroImage*, *23*(2), 483–499. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.06.030>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Onoda, K., Okamoto, Y., Nakashima, K., Nittono, H., Ura, M., & Yamawaki, S. (2009). Decreased ventral anterior cingulate cortex activity is associated with reduced social pain during emotional support. *Social Neuroscience*, *4*(5), 443–454. <https://doi.org/10.1080/17470910902955884>

- Onoda, K., Okamoto, Y., Nakashima, K., Nittono, H., Yoshimura, S., Yamawaki, S., Yamaguchi, S., & Ura, M. (2010). Does low self-esteem enhance social pain? The relationship between trait self-esteem and anterior cingulate cortex activation induced by ostracism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *5*(4), 385–391. <https://doi.org/10.1093/scan/nsq002>
- Opitz, A., Yeagle, E., Thielscher, A., Schroeder, C., Mehta, A. D., & Milham, M. P. (2018). On the importance of precise electrode placement for targeted transcranial electric stimulation. *NeuroImage*, *181*, 560–567. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.027>
- Orban De Xivry, J.-J., Marko, M. K., Pekny, S. E., Pastor, D., Izawa, J., Celnik, P., & Shadmehr, R. (2011). Stimulation of the Human Motor Cortex Alters Generalization Patterns of Motor Learning. *The Journal of Neuroscience*, *31*(19), 7102–7110. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0273-11.2011>
- Palm, U., Feichtner, K. B., Hasan, A., Gauglitz, G., Langguth, B., Nitsche, M. A., Keeser, D., & Padberg, F. (2014). The Role of Contact Media at the Skin-electrode Interface During Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, *7*(5), 762–764. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.06.006>
- Palm, U., Keeser, D., Schiller, C., Fintescu, Z., Reisinger, E., Padberg, F., & Nitsche, M. (2008). Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, *1*(4), 386–387. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.04.003>
- Pan, W., Gao, X., Shi, S., Liu, F., & Li, C. (2018). Spontaneous Brain Activity Did Not Show the Effect of Violent Video Games on Aggression: A Resting-State fMRI Study. *Frontiers in Psychology*, *8*, 2219. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.02219>
- Pascual Leone, Á., & Tormos Muñoz, J. M. (2008). Estimulación magnética transcraneal: Fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Revista de Neurología*, *46*(S01), S3. <https://doi.org/10.33588/rn.46S01.2008081>



- Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES – tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation*, 21(5), 602–617. <https://doi.org/10.1080/09602011.2011.557292>
- Paulus, W., Classen, J., Cohen, L. G., Large, C. H., Di Lazzaro, V., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., Rosenow, F., Rothwell, J. C., & Ziemann, U. (2008). State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimulation*, 1(3), 151–163. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.002>
- Paulus, W., Peterchev, A. V., & Ridding, M. (2013). Transcranial electric and magnetic stimulation. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 116, pp. 329–342). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00027-9>
- Pavlova, E., Kuo, M.-F., Nitsche, M. A., & Borg, J. (2014). Transcranial direct current stimulation of the premotor cortex: Effects on hand dexterity. *Brain Research*, 1576, 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.06.023>
- Perach-Barzilay, N., Tauber, A., Klein, E., Chistyakov, A., Ne'eman, R., & Shamay-Tsoory, S. G. (2013). Asymmetry in the dorsolateral prefrontal cortex and aggressive behavior: A continuous theta-burst magnetic stimulation study. *Social Neuroscience*, 8(2), 178–188. <https://doi.org/10.1080/17470919.2012.720602>
- Pereira Junior, B. D. S., Tortella, G., Lafer, B., Nunes, P., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A., Machado-Vieira, R., & Brunoni, A. R. (2015). The Bipolar Depression Electrical Treatment Trial (BETTER): Design, Rationale, and Objectives of a Randomized, Sham-Controlled Trial and Data from the Pilot Study Phase. *Neural Plasticity*, 2015, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/684025>
- Perrin, A. J., & Pariante, C. M. (2020). Endocrine and immune effects of non-convulsive neurostimulation in depression: A systematic review. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 910–920. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.02.016>
- Phan, K. L., Fitzgerald, D. A., Nathan, P. J., Moore, G. J., Uhde, T. W., & Tancer, M. E. (2005). Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: A

- functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 57(3), 210–219. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.030>
- Pietrini, P., Guazzelli, M., Basso, G., Jaffe, K., & Grafman, J. (2000). Neural Correlates of Imaginal Aggressive Behavior Assessed by Positron Emission Tomography in Healthy Subjects. *American Journal of Psychiatry*, 157(11), 1772–1781. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.11.1772>
- Pincus, J.H. (1999). Aggression, criminality, and the frontal lobes. *Hum Front lobes Funct Disord*, 547–556.
- Pollok, B., Keitel, A., Foerster, M., Moshiri, G., Otto, K., & Krause, V. (2020). The posterior parietal cortex mediates early offline-rather than online-motor sequence learning. *Neuropsychologia*, 146, 107555. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107555>
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 72(4–6), 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>
- Potegal, M. (2012). Temporal and frontal lobe initiation and regulation of the top-down escalation of anger and aggression. *Behavioural Brain Research*, 231(2), 386–395. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.10.049>
- Powell, N. J., & Redish, A. D. (2014). Complex neural codes in rat prelimbic cortex are stable across days on a spatial decision task. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00120>
- Price, A. R., McAdams, H., Grossman, M., & Hamilton, R. H. (2015). A Meta-analysis of Transcranial Direct Current Stimulation Studies Examining the Reliability of Effects on Language Measures. *Brain Stimulation*, 8(6), 1093–1100. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.06.013>
- Priori, A. (2003). Brain polarization in humans: A reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical Neurophysiology*, 114(4), 589–595. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00437-6](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00437-6)

- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp: *NeuroReport*, *9*(10), 2257–2260. <https://doi.org/10.1097/00001756-199807130-00020>
- Qianqian Fang, & Boas, D. A. (2009). Tetrahedral mesh generation from volumetric binary and grayscale images. *2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, 1142–1145. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2009.5193259>
- Ragozzino, M. E., Kim, J., Hassert, D., Minniti, N., & Kiang, C. (2003). The contribution of the rat prelimbic-infralimbic areas to different forms of task switching. *Behavioral Neuroscience*, *117*(5), 1054–1065. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.5.1054>
- Raine, A., & Yang, Y. (2006). Neural foundations to moral reasoning and antisocial behavior. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *1*(3), 203–213. <https://doi.org/10.1093/scan/nsl033>
- Raine, A., Dodge, K., Loeber, R., Gatzke-Kopp, L., Lynam, D., Reynolds, C., Stouthamer-Loeber, M., & Liu, J. (2006). The reactive–proactive aggression questionnaire: Differential correlates of reactive and proactive aggression in adolescent boys. *Aggressive Behavior*, *32*(2), 159–171. <https://doi.org/10.1002/ab.20115>
- Raine, A., Lencz, T., Bihle, S., LaCasse, L., & Colletti, P. (2000). Reduced Prefrontal Gray Matter Volume and Reduced Autonomic Activity in Antisocial Personality Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *57*(2), 119. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.2.119>
- Raine, A., Phil, D., Stoddard, J., Bihle, S., & Buchsbaum, M. (1998). Prefrontal glucose deficits in murderers lacking psychosocial deprivation. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *11*(1), 1–7.
- Ramaraju, S., Roula, M. A., & McCarthy, P. W. (2018). Modelling the effect of electrode displacement on transcranial direct current stimulation (tDCS). *Journal of Neural Engineering*, *15*(1), 016019. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aa8d8a>

- Rawji, V., Ciocca, M., Zacharia, A., Soares, D., Truong, D., Bikson, M., Rothwell, J., & Bestmann, S. (2018). tDCS changes in motor excitability are specific to orientation of current flow. *Brain Stimulation*, *11*(2), 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.001>
- Real Decreto 192/2023, de 21 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, *69*, de 22 de marzo de 2023. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2023/03/21/192>
- Reato, D., Rahman, A., Bikson, M., & Parra, L. C. (2010). Low-Intensity Electrical Stimulation Affects Network Dynamics by Modulating Population Rate and Spike Timing. *The Journal of Neuroscience*, *30*(45), 15067–15079. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2059-10.2010>
- Reed, T., & Cohen Kadosh, R. (2018). Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *41*(6), 1123–1130. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0181-4>
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., Celnik, P. A., & Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(5), 1590–1595. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805413106>
- Repple, J., Pawliczek, C. M., Voss, B., Siegel, S., Schneider, F., Kohn, N., & Habel, U. (2017). From provocation to aggression: The neural network. *BMC Neuroscience*, *18*(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12868-017-0390-z>
- Ridding, M. C., & Ziemann, U. (2010). Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *The Journal of Physiology*, *588*(13), 2291–2304. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.190314>
- Riedel, P., Kabisch, S., Ragert, P., & Von Kriegstein, K. (2012). Contact dermatitis after transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation*, *5*(3), 432–434. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.09.001>

- Riva, P., Gabbiadini, A., Romero Lauro, L. J., Andrighetto, L., Volpato, C., & Bushman, B. J. (2017). Neuromodulation can reduce aggressive behavior elicited by violent video games. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 17*(2), 452–459. <https://doi.org/10.3758/s13415-016-0490-8>
- Riva, P., Romero Lauro, L. J., DeWall, C. N., Chester, D. S., & Bushman, B. J. (2015). Reducing aggressive responses to social exclusion using transcranial direct current stimulation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 10*(3), 352–356. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu053>
- Rivera-Urbina, G. N., Batsikadze, G., Molero-Chamizo, A., Paulus, W., Kuo, M., & Nitsche, M. A. (2015). Parietal transcranial direct current stimulation modulates primary motor cortex excitability. *European Journal of Neuroscience, 41*(6), 845–855. <https://doi.org/10.1111/ejn.12840>
- Rivera-Urbina, G. N., Molero-Chamizo, A., & Nitsche, M. A. (2022). Discernible effects of tDCS over the primary motor and posterior parietal cortex on different stages of motor learning. *Brain Structure and Function, 227*(3), 1115–1131. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02451-0>
- Rivera-Urbina, G. N., Nitsche, M. A., Vicario, C. M., & Molero-Chamizo, A. (2017). Applications of transcranial direct current stimulation in children and pediatrics. *Reviews in the Neurosciences, 28*(2), 173–184. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0045>
- Rivera-Urbina, N. (2014). *Plasticity of the interregional connectivity of the primary motor cortex: A neurophysiological study by non-invasive brain stimulation*. Universidad Pablo de Olavide.
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., Dimitrijević, M. R., Hallett, M., Katayama, Y., Lücking, C. H., Maertens De Noordhout, A. L., Marsden, C. D., Murray, N. M. F., Rothwell, J. C., Swash, M., & Tomberg, C. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: Basic principles and procedures for routine clinical

- application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91(2), 79–92. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90029-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90029-9)
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., Di Lazzaro, V., Ferreri, F., Fitzgerald, P. B., George, M. S., Hallett, M., Lefaucheur, J. P., Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Rossi, S., ... Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1071–1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
- Rudebeck, P. H., & Rich, E. L. (2018). Orbitofrontal cortex. *Current Biology*, 28(18), R1083–R1088. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.07.018>
- Ruohonen, J., & Karhu, J. (2012). tDCS possibly stimulates glial cells. *Clinical Neurophysiology*, 123(10), 2006–2009. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.082>
- Sakurada, T., Hirai, M., & Watanabe, E. (2019). Individual optimal attentional strategy during implicit motor learning boosts frontoparietal neural processing efficiency: A functional near-infrared spectroscopy study. *Brain and Behavior*, 9(1), e01183. <https://doi.org/10.1002/brb3.1183>
- Salvador, R., Biagi, M. C., Puonti, O., Splittgerber, M., Moliadze, V., Siniatchkin, M., Thielscher, A., & Ruffini, G. (2021). Personalization of Multi-electrode Setups in tCS/tES: Methods and Advantages. In S. N. Makarov, G. M. Noetscher, & A. Nummenmaa (Eds.), *Brain and Human Body Modeling 2020* (pp. 119–135). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-45623-8\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-45623-8_7)
- Santaracchi, E., Brem, A.-K., Levenbaum, E., Thompson, T., Kadosh, R. C., & Pascual-Leone, A. (2015). Enhancing cognition using transcranial electrical stimulation. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 4, 171–178. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.06.003>

- Saturnino, G. B., Antunes, A., & Thielscher, A. (2015). On the importance of electrode parameters for shaping electric field patterns generated by tDCS. *NeuroImage*, *120*, 25–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.067>
- Saturnino, G. B., Puonti, O., Nielsen, J. D., Antonenko, D., Madsen, K. H., & Thielscher, A. (2019). SimNIBS 2.1: A Comprehensive Pipeline for Individualized Electric Field Modelling for Transcranial Brain Stimulation. In S. Makarov, M. Horner, & G. Noetscher (Eds.), *Brain and Human Body Modeling* (pp. 3–25). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-21293-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-21293-3_1)
- Saturnino, G. B., Siebner, H. R., Thielscher, A., & Madsen, K. H. (2019). Accessibility of cortical regions to focal TES: Dependence on spatial position, safety, and practical constraints. *NeuroImage*, *203*, 116183. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116183>
- Seibt, O., Truong, D., Khadka, N., Huang, Y., & Bikson, M. (2019). *Computational Finite Element Method (FEM) forward modeling workflow for transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) current flow on MRI-derived head: Simpleware and COMSOL Multiphysics tutorial*. <https://doi.org/10.1101/704940>
- Sellaro, R., Güroğlu, B., Nitsche, M. A., Van Den Wildenberg, W. P. M., Massaro, V., Durieux, J., Hommel, B., & Colzato, L. S. (2015). Increasing the role of belief information in moral judgments by stimulating the right temporoparietal junction. *Neuropsychologia*, *77*, 400–408. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.09.016>
- Seo, H., & Jun, S. C. (2019). Relation between the electric field and activation of cortical neurons in transcranial electrical stimulation. *Brain Stimulation*, *12*(2), 275–289. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.11.004>
- Shadmehr, R., & Holcomb, H. H. (1997). Neural Correlates of Motor Memory Consolidation. *Science*, *277*(5327), 821–825. <https://doi.org/10.1126/science.277.5327.821>

- Shadmehr, R., & Krakauer, J. W. (2008). A computational neuroanatomy for motor control. *Experimental Brain Research*, *185*(3), 359–381. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1280-5>
- Shenoy, K. V., Sahani, M., & Churchland, M. M. (2013). Cortical Control of Arm Movements: A Dynamical Systems Perspective. *Annual Review of Neuroscience*, *36*(1), 337–359. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150509>
- Shin, Y.-I., Foerster, Á., & Nitsche, M. A. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) – Application in neuropsychology. *Neuropsychologia*, *69*, 154–175. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.002>
- Shiozawa, P., Da Silva, M. E., Raza, R., Uchida, R. R., Cordeiro, Q., Fregni, F., & Brunoni, A. R. (2013). Safety of Repeated Transcranial Direct Current Stimulation in Impaired Skin: A Case Report. *The Journal of ECT*, *29*(2), 147–148. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e318279c1a1>
- Siever, L. J. (2008). Neurobiology of Aggression and Violence. *American Journal of Psychiatry*, *165*(4), 429–442. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07111774>
- Silva, S., Basser, P. J., & Miranda, P. C. (2008). Elucidating the mechanisms and loci of neuronal excitation by transcranial magnetic stimulation using a finite element model of a cortical sulcus. *Clinical Neurophysiology*, *119*(10), 2405–2413. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.07.248>
- Spielberger, C. D. (2012). *State-Trait Anxiety Inventory for Adults* [dataset]. <https://doi.org/10.1037/t06496-000>
- Spielberger, C.D., & Sydeman, S.J. (1994). State-trait anxiety inventory and state-trait anger expression inventory. In M. E. Maruish (Ed.), *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment* (pp. 292–321). Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Neuroscientist*, *17*(1), 37–53. <https://doi.org/10.1177/1073858410386614>



- Stagg, C. J., Antal, A., & Nitsche, M. A. (2018). Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Journal of ECT*, 34(3), 144–152. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000510>
- Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O’Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T., Morris, P. G., Matthews, P. M., & Johansen-Berg, H. (2009). Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 29(16), 5202–5206. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009>
- Strobach, T., Antonenko, D., Abbarin, M., Escher, M., Flöel, A., & Schubert, T. (2018). Modulation of dual-task control with right prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Experimental Brain Research*, 236(1), 227–241. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-5121-2>
- Swann, C., Moran, A., & Piggott, D. (2015). Defining elite athletes: Issues in the study of expert performance in sport psychology. *Psychology of Sport and Exercise*, 16, 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2014.07.004>
- Tadini, L., El-Nazer, R., Brunoni, A. R., Williams, J., Carvas, M., Boggio, P., Priori, A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2011). Cognitive, Mood, and Electroencephalographic Effects of Noninvasive Cortical Stimulation With Weak Electrical Currents. *The Journal of ECT*, 27(2), 134–140. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181e631a8>
- Tanaka, S. C., Doya, K., Okada, G., Ueda, K., Okamoto, Y., & Yamawaki, S. (2004). Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nature Neuroscience*, 7(8), 887–893. <https://doi.org/10.1038/nn1279>
- Taylor, S. P. (1967). Aggressive behavior and physiological arousal as a function of provocation and the tendency to inhibit aggression1. *Journal of Personality*, 35(2), 297–310. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.1967.tb01430.x>
- Tikász, A., Potvin, S., Richard-Devantoy, S., Lipp, O., Hodgins, S., Lalonde, P., Lungu, O., & Dumais, A. (2018). Reduced dorsolateral prefrontal cortex activation during

- affective Go/NoGo in violent schizophrenia patients: An fMRI study. *Schizophrenia Research*, 197, 249–252. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.11.011>
- Turi, Z., Ambrus, G. G., Ho, K.-A., Sengupta, T., Paulus, W., & Antal, A. (2014). When Size Matters: Large Electrodes Induce Greater Stimulation-related Cutaneous Discomfort Than Smaller Electrodes at Equivalent Current Density. *Brain Stimulation*, 7(3), 460–467. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.01.059>
- Utz, K. S., Dimova, V., Oppenländer, K., & Kerkhoff, G. (2010). Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology—A review of current data and future implications. *Neuropsychologia*, 48(10), 2789–2810. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002>
- Vergallito, A., Riva, P., Pisoni, A., & Romero Lauro, L. J. (2018). Modulation of negative emotions through anodal tDCS over the right ventrolateral prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 119, 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.07.037>
- Vigil-Colet, A., Lorenzo-Seva, U., Codorniu-Raga, M. J., & Morales, F. (2005). Factor structure of the Buss-Perry aggression questionnaire in different samples and languages. *Aggressive Behavior*, 31(6), 601–608. <https://doi.org/10.1002/ab.20097>
- Vignaud, P., Mondino, M., Poulet, E., Palm, U., & Brunelin, J. (2018). Duration but not intensity influences transcranial direct current stimulation (tDCS) after-effects on cortical excitability. *Neurophysiologie Clinique*, 48(2), 89–92. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.02.001>
- Villamar, M. F., Volz, M. S., Bikson, M., Datta, A., DaSilva, A. F., & Fregni, F. (2013). Technique and Considerations in the Use of 4x1 Ring High-definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS). *Journal of Visualized Experiments*, 77, 50309. <https://doi.org/10.3791/50309>

- Wade, S., & Hammond, G. (2015). Anodal transcranial direct current stimulation over premotor cortex facilitates observational learning of a motor sequence. *European Journal of Neuroscience*, *41*(12), 1597–1602. <https://doi.org/10.1111/ejn.12916>
- Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., Lindquist, M. A., & Ochsner, K. N. (2008). Prefrontal-Subcortical Pathways Mediating Successful Emotion Regulation. *Neuron*, *59*(6), 1037–1050. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.006>
- Wager, T. D., Jonides, J., & Reading, S. (2004). Neuroimaging studies of shifting attention: A meta-analysis. *NeuroImage*, *22*(4), 1679–1693. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.052>
- Wagner, A. D., Shannon, B. J., Kahn, I., & Buckner, R. L. (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(9), 445–453. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.07.001>
- Wallis, J. D., Anderson, K. C., & Miller, E. K. (2001). Single neurons in prefrontal cortex encode abstract rules. *Nature*, *411*(6840), 953–956. <https://doi.org/10.1038/35082081>
- Walters, G.D. (2005). Proactive and reactive aggression: A lifestyle view. In J. P. Morgan (Ed.), *Psychology of Aggression* (pp. 29-43). Nova Science Publishers.
- Walters, R. P., Harrison, P. K., Campbell, R. W., & Harrison, D. W. (2016). Frontal lobe regulation of blood glucose levels: Support for the limited capacity model in hostile violence-prone men. *Brain Informatics*, *3*(4), 221–231. <https://doi.org/10.1007/s40708-016-0034-6>
- Wang, J., Wei, Y., Wen, J., & Li, X. (2015). Skin Burn After Single Session of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, *8*(1), 165–166. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.10.015>
- Wang, Y., Hu, Y., Xu, J., Zhou, H., Lin, X., Du, X., & Dong, G. (2017). Dysfunctional Prefrontal Function Is Associated with Impulsivity in People with Internet Gaming Disorder during a Delay Discounting Task. *Frontiers in Psychiatry*, *8*, 287. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00287>

- Wexler, A. (2015). A pragmatic analysis of the regulation of consumer transcranial direct current stimulation (TDCS) devices in the United States: Table 1. *Journal of Law and the Biosciences*, lsv039. <https://doi.org/10.1093/jlb/lsv039>
- Wexler, A. (2016). The practices of do-it-yourself brain stimulation: Implications for ethical considerations and regulatory proposals. *Journal of Medical Ethics*, 42(4), 211–215. <https://doi.org/10.1136/medethics-2015-102704>
- Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30(4), 669–689. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00064-7](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00064-7)
- Whiteside, S. P., Lynam, D. R., Miller, J. D., & Reynolds, S. K. (2005). Validation of the UPPS impulsive behaviour scale: A four-factor model of impulsivity. *European Journal of Personality*, 19(7), 559–574. <https://doi.org/10.1002/per.556>
- Wiethoff, S., Hamada, M., & Rothwell, J. C. (2014). Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex. *Brain Stimulation*, 7(3), 468–475. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.003>
- Williams, K. D., Cheung, C. K. T., & Choi, W. (2000). Cyberostracism: Effects of being ignored over the Internet. *Journal of Personality and Social Psychology*, 79(5), 748–762. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.79.5.748>
- Windhoff, M., Opitz, A., & Thielscher, A. (2013). Electric field calculations in brain stimulation based on finite elements: An optimized processing pipeline for the generation and usage of accurate individual head models. *Human Brain Mapping*, 34(4), 923–935. <https://doi.org/10.1002/hbm.21479>
- Witte, A. V., Flöel, A., Stein, P., Savli, M., Mien, L., Wadsak, W., Spindelegger, C., Moser, U., Fink, M., Hahn, A., Mitterhauser, M., Kletter, K., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2009). Aggression is related to frontal serotonin-1A receptor distribution as revealed by PET in healthy subjects. *Human Brain Mapping*, 30(8), 2558–2570. <https://doi.org/10.1002/hbm.20687>

- Wittkuhn, L., Eppinger, B., Bartsch, L. M., Thurm, F., Korb, F. M., & Li, S.-C. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex modulates value-based learning during sequential decision-making. *NeuroImage*, *167*, 384–395. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.057>
- Wittmann, M., Leland, D. S., & Paulus, M. P. (2007). Time and decision making: Differential contribution of the posterior insular cortex and the striatum during a delay discounting task. *Experimental Brain Research*, *179*(4), 643–653. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0822-y>
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., Cohen, L. G., Fregni, F., Herrmann, C. S., Kappenman, E. S., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N., & Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*, *127*(2), 1031–1048. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
- Wörsching, J., Padberg, F., Helbich, K., Hasan, A., Koch, L., Goerigk, S., Stoecklein, S., Ertl-Wagner, B., & Keeser, D. (2017). Test-retest reliability of prefrontal transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) effects on functional MRI connectivity in healthy subjects. *NeuroImage*, *155*, 187–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.04.052>
- Yang, Y., & Raine, A. (2009). Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: A meta-analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *174*(2), 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.03.012>
- Yang, Y., Raine, A., Lencz, T., Bihrl, S., LaCasse, L., & Colletti, P. (2005). Volume Reduction in Prefrontal Gray Matter in Unsuccessful Criminal Psychopaths. *Biological Psychiatry*, *57*(10), 1103–1108. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.021>
- Yavari, F., Jamil, A., Mosayebi Samani, M., Vidor, L. P., & Nitsche, M. A. (2018). Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES)—An introduction.

*Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 85, 81–92.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.015>

Ye, H., Chen, S., Huang, D., Zheng, H., Jia, Y., & Luo, J. (2015). Modulation of Neural Activity in the Temporoparietal Junction with Transcranial Direct Current Stimulation Changes the Role of Beliefs in Moral Judgment. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00659>

Young, J. J., & Shapiro, M. L. (2009). Double dissociation and hierarchical organization of strategy switches and reversals in the rat PFC. *Behavioral Neuroscience*, 123(5), 1028–1035. <https://doi.org/10.1037/a0016822>

Yuan, H., Tabarak, S., Su, W., Liu, Y., Yu, J., & Lei, X. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation of the Medial Prefrontal Cortex Affects Judgments of Moral Violations. *Frontiers in Psychology*, 8, 1812. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01812>

Zaghi, S., Acar, M., Hultgren, B., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2010). Noninvasive Brain Stimulation with Low-Intensity Electrical Currents: Putative Mechanisms of Action for Direct and Alternating Current Stimulation. *The Neuroscientist*, 16(3), 285–307. <https://doi.org/10.1177/1073858409336227>

Zewdie, E., Ciechanski, P., Kuo, H. C., Giuffre, A., Kahl, C., King, R., Cole, L., Godfrey, H., Seeger, T., Swansburg, R., Damji, O., Rajapakse, T., Hodge, J., Nelson, S., Selby, B., Gan, L., Jadavji, Z., Larson, J. R., MacMaster, F., ... Kirton, A. (2020). Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: Prospective single center evidence from 3.5 million stimulations. *Brain Stimulation*, 13(3), 565–575. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.12.025>

Zheng, H., Lu, X., & Huang, D. (2018). tDCS Over DLPFC Leads to Less Utilitarian Response in Moral-Personal Judgment. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 193. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00193>