



**Universitat**  
de les Illes Balears

**TESIS DOCTORAL**  
**2020**

**EFFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO Y LA  
NEUROMODULACIÓN SOBRE LA CORTEZA  
SOMATOMOTORA**

**Juan Lorenzo Terrasa Navarro**





**Universitat**  
de les Illes Balears

**TESIS DOCTORAL**  
**2020**

**Programa de Doctorado en Neurociencias**

**EFFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO Y LA  
NEUROMODULACIÓN SOBRE LA CORTEZA  
SOMATOMOTORA**

**Juan Lorenzo Terrasa Navarro**

**Director: Pedro José Montoya Jiménez**  
**Director: Miguel Ángel Muñoz García**  
**Directora y tutora: Carolina Sitges Quirós**

**Doctor por la Universitat de les Illes Balears**





**Universitat**  
de les Illes Balears

El Dr. Pedro José Montoya Jiménez, Catedrático de Psicobiología de la Universitat de les Illes Balears (UIB) y director del Grupo de Investigación de Neurociencia Cognitivo-Afectiva y Psicología Clínica (CANcliP) del Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS), el Dr. Miguel Ángel Muñoz García, Titular Universitario de la Universidad de Granada y la Dra. Carolina Sitges Quirós, Profesora Contratada Doctora de la UIB,

DECLARAN:

Que la tesis doctoral que lleva por título “Efectos del envejecimiento y la neuromodulación sobre la corteza somatomotora”, presentada por Juan Lorenzo Terrasa Navarro para la obtención del título de Doctor en Neurociencias, ha sido dirigida bajo nuestra supervisión.

Y para que quede constancia de ello firmamos este documento:

Pedro Montoya

Carolina Sitges

Miguel A. Muñoz

Palma de Mallorca

Granada

El doctorando:

Palma de Mallorca



## **Agradecimientos**

En primer lugar, me gustaría agradecerles a mis directores el haber dirigido mi tesis doctoral durante todos estos años. Al Dr. Pedro Montoya, por haberme dado la oportunidad de empezar mi carrera investigadora en un grupo de tanto nivel y por sus enseñanzas basadas en una experiencia científica tan importante. Al Dr. Miguel Ángel Muñoz, por haber hecho posible mi estancia doctoral en Granada bajo su supervisión y haberme inculcado la constancia y la pasión necesaria para la investigación. Y a la Dra. Carolina Sitges, por instruirme e iniciarme en la investigación, por su apoyo constante y por sus valores. Gracias Carol por hacerme mejor investigador y persona.

En segundo lugar, quiero darle las gracias a todas las personas que han participado en los diferentes estudios de la presente tesis por su compromiso desinteresado, en especial a las mujeres de la Asociación de Fibromialgia de Inca y a la Asociación Granadina de Fibromialgia. Mi reconocimiento a todas ellas por ser tan fuertes y luchar por un mejor entendimiento de su enfermedad.

También quiero darle las gracias a todos mis compañeros y amigos del laboratorio por todos estos años de trabajo y de buen ambiente, tanto dentro como fuera del curro. A los de la vieja guardia: Dr. Alejandro de la Torre, Dra. Ana González, Dr. Alfonso Morillas, Dra. Maria Balle, Blanca Aguayo, y a los de la nueva: Dra. Casandra Montoro, Joan Segur, Neus Zuzama, Josep Roman y Núria García. En especial, a Ana por sus enseñanzas “postdoc” y por darme la oportunidad de crecer en mi carrera, y a Alfonso por su apoyo, amistad y madridismo sufrido. Y por supuesto, a todos los compañeros y amigos del laboratorio del CIMCYC de Granada, que hicieron mi estancia mucho más amena. En especial, a Guzmán Alba y a Julia Otero por tantas y tantas horas de registros, análisis y tapeo.

Gracias a Jaume Moyà y a Guillem March por tantos años de amistad, cariño y aventuras de todo tipo. Gracias a mis amigos Melina Renus, Cristian Cisneros y Albert Homar, por todo este tiempo de diversión y experiencias, pasara lo que pasara.

Y por último y más importante, miles de gracias a mi familia y a mi novia. A mi padre y a mi madre, por educarme para ser buena persona como ellos, por apoyarme siempre en mis decisiones, aunque algunas no fueran las mejores, y por dejar que eligiera mi camino siempre con su ayuda y cariño. A mi hermana, por todas las horas que hemos pasado juntos siendo la mejor hermana del mundo y por hacerme sentir a mí el mejor hermano del mundo. Y a Aina, gracias por ser tan buena persona, por su cariño, por su apoyo, por hacerme mejor y por hacerme feliz todos los días. Todo en la vida sabe mejor con ella cerca.

## Prólogo

La presente tesis doctoral se presenta en formato de compendio de tres artículos de investigación. Los dos primeros se encuentran publicados en revistas científicas indexadas en el *Journal Citation Reports* (JCR). El tercer artículo ha sido enviado y se encuentra en fase de segunda revisión. Los artículos son los siguientes:

1. **Terrasa, J. L.**, Montoya, P., González-Roldán, A. M., & Sitges, C. (2018). Inhibitory Control Impairment on Somatosensory Gating Due to Aging: An Event-Related Potential Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00280>. Factor de impacto 2,870 (Q1 en *Neuroscience and Behaviour*).
2. **Terrasa, J. L.**, Alba, G., Cifre, I., Rey, B., Montoya, P., & Muñoz, M. A. (2019). Power Spectral Density and Functional Connectivity Changes due to a Sensorimotor Neurofeedback Training: A Preliminary Study. *Neural Plasticity*, 2019, 7647204. <https://doi.org/10.1155/2019/7647204>. Factor de impacto 3,591 (Q2 en *Neurosciences*).
3. **Terrasa, J. L.**, Barros-Loscertales, A., Montoya, P., & Muñoz, M. A. (2020). Self-Regulation of SMR Power Led to an Enhancement of Functional Connectivity of Somatomotor Cortices in Fibromyalgia Patients. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00236>. Factor de impacto 3,648 (Q1 en *Neuroscience and Behaviour*).

## Índice

<b>Resumen</b>	2
<b>Resum</b>	3
<b>Abstract</b>	4
<b>1. Introducción</b>	5
1.1. Plasticidad y cerebro	5
1.2. Plasticidad maladaptativa	7
1.2.1. Cambios cerebrales en el envejecimiento	7
1.2.2. Cambios cerebrales en el dolor crónico	9
1.3. Neuromodulación no invasiva en el manejo del dolor crónico	11
<b>2. Objetivos</b>	16
<b>3. Artículos científicos</b>	16
3.1 Estudio 1: Inhibitory control impairment on somatosensory gating due to aging: and event-related potential study	17
3.2 Estudio 2: Power spectral density and functional connectivity changes due to a sensorimotor neurofeedback training: a preliminary study	18
3.3 Estudio 3: Self-regulation of SMR power led to an enhancement of functional connectivity of somatomotor cortices in fibromyalgia patients	19
<b>4. Discusión</b>	20
4.1. Discusión general	20
4.2. Limitaciones y líneas futuras	24
<b>5. Conclusiones</b>	25
<b>Referencias bibliográficas</b>	26

## Resumen

La plasticidad neuronal es una habilidad del sistema nervioso central que le permite responder a estímulos intrínsecos o extrínsecos mediante una reorganización estructural y funcional. Dichos cambios plásticos son esenciales para el normal desarrollo de los circuitos cerebrales creando las diferencias en estos circuitos que dotan a los seres vivos de su individualidad. Sin embargo, la neuroplasticidad puede interferir negativamente en la correcta función del cerebro y en el comportamiento. A este proceso se le conoce como plasticidad maladaptativa y se refiere a los cambios plásticos en el sistema nervioso central que obstaculizan una óptima función cerebral. En este sentido, la presente tesis doctoral pretende explorar los cambios plásticos asociados al envejecimiento y el uso de una técnica neuromoduladora para revertir los cambios plásticos maladaptativos causados por el dolor crónico. Concretamente, los objetivos principales de la tesis fueron: 1) examinar el deterioro de los procesos inhibitorios de la información somatosensorial irrelevante en el envejecimiento, y 2) modular la actividad sensoriomotora utilizando un entrenamiento en *neurofeedback* de seis sesiones y explorar los cambios plásticos asociados en las cortezas motora y somatosensorial, tanto en la actividad encefalográfica como en la metabólica, en participantes sanas y en pacientes con fibromialgia. Para conseguir dichos objetivos, se llevaron a cabo tres estudios. En el primer estudio se exploró el deterioro del *gating* sensorial asociado al envejecimiento a partir de potenciales evocados somatosensoriales derivados de un paradigma de estimulación táctil repetitiva en un grupo de adultos sanos jóvenes y en un grupo de personas sanas mayores. Los resultados mostraron una reducción del *gating* sensorial en etapas medias y tardías del procesamiento de la información somatosensorial, indicando un deterioro en la eficiencia de los mecanismos inhibitorios en respuesta a estimulación irrelevante durante la evaluación cognitiva (procesos atencionales y de memoria) del estímulo táctil. Sin embargo, no hubo diferencias entre grupos en el *gating* sensorial en fases tempranas del procesamiento somatosensorial, que refleja una conservación del control inhibitorio durante la codificación temprana de los estímulos táctiles repetitivos en el envejecimiento. El segundo estudio demostró que las participantes sanas entrenadas con *neurofeedback* fueron capaces de auto-modular su actividad sensoriomotora, mostrando una mejora satisfactoria en la tarea y una conectividad funcional aumentada entre áreas motoras y somatosensoriales durante el reposo. En el tercer estudio, solo la mitad de las pacientes con fibromialgia fueron capaces de obtener un rendimiento en tarea óptimo (buenas respondedoras), mientras que el resto de pacientes tuvieron unos resultados conductuales al nivel del azar (malas respondedoras). Las buenas respondedoras al entrenamiento en *neurofeedback* redujeron significativamente el nivel de dolor e incrementaron tanto la modulación de la actividad sensoriomotora como la conectividad funcional de áreas motoras y somatosensoriales durante la última sesión de *neurofeedback*, mientras que no hubo cambios en el nivel de dolor o en la actividad cerebral en las malas respondedoras. Además, las buenas respondedoras fuera caracterizadas por un bajo impacto de los síntomas del dolor y la fibromialgia, así como mejores niveles de calidad de vida, comparadas con las malas respondedoras, indicando que solo aquellas participantes con fibromialgia con menos severidad en los síntomas fueron capaces de entrenar de forma óptima. En conclusión, la presente tesis doctoral aporta nueva información sobre la plasticidad maladaptativa como los correlatos neuronales del deterioro de la inhibición somatosensorial provocados por el envejecimiento y el poder neuromodulador del

*neurofeedback* para revertir los cambios plásticos somatomotores relacionados al dolor crónico.

## Resum

La plasticitat neuronal és una habilitat del sistema nerviós central que li permet respondre a estímuls intrínsecs o extrínsecs mitjançant una reorganització estructural i funcional. Aquests canvis plàstics són essencials per al desenvolupament normal dels circuits cerebrals, generant diferències en aquests circuits que doten als éssers vius de la seva individualitat. No obstant això, la neuroplasticitat pot interferir negativament en la correcta funció del cervell i en el comportament. Aquest procés es coneix com a plasticitat maladaptativa i es refereix als canvis plàstics en el sistema nerviós central que obstaculitzen una funció cerebral òptima. En aquest sentit, la present tesi doctoral pretén explorar els canvis plàstics associats a l'envelliment, així com l'ús d'una tècnica neuromoduladora per revertir els canvis plàstics maladaptatius causats pel dolor crònic. Concretament, els objectius principals de la tesi van ser: 1) examinar el deteriorament dels processos inhibitoris de la informació somatosensorial irrellevant en l'envelliment, i 2) modular l'activitat sensoriomotora utilitzant un entrenament en *neurofeedback* de sis sessions i explorar els canvis plàstics associats a les escorces motora i somatosensorial, tant en l'activitat encefalogràfica com en la metabòlica, en participants sans i en pacients amb fibromiàlgia. Per aconseguir aquests objectius, es van dur a terme tres estudis. En el primer estudi es va explorar el deteriorament del *gating* sensorial associat a l'envelliment a partir de potencials evocats somatosensorials derivats d'un paradigma d'estimulació tàctil repetitiva en un grup d'adults sans joves i en un grup de persones sanes majors. Els resultats van mostrar una reducció del *gating* sensorial en etapes mitjanes i tardanes del processament de la informació somatosensorial, indicant un deteriorament en l'eficiència dels mecanismes inhibitoris en resposta a estimulació irrellevant durant l'avaluació cognitiva (processos atencionals i de memòria) de l'estímul tàctil. No obstant això, no hi va haver diferències entre grups en el *gating* sensorial en fases primerenques del processament somatosensorial, reflectint una conservació del control inhibitori durant la codificació primerenca dels estímuls tàctils repetitius en l'envelliment. El segon estudi va demostrar que les participants sanes entrenades amb *neurofeedback* van ser capaces d'automodular la seva activitat sensoriomotora, mostrant una millora satisfactòria en la tasca i una connectivitat funcional augmentada entre àrees motores i somatosensorials durant el repòs. En el tercer estudi, només la meitat de les pacients amb fibromiàlgia van ser capaces d'obtenir un rendiment òptim durant la tasca (bones responedores), mentre que la resta de pacients van tenir uns resultats conductuals al nivell de l'atzar (males responedores). Les bones responedores a l'entrenament en *neurofeedback* van reduir significativament el nivell de dolor i van incrementar tant la modulació de l'activitat sensoriomotora com la connectivitat funcional d'àrees motores i somatosensorials durant l'última sessió de *neurofeedback*, mentre que no hi va haver canvis en el nivell de dolor o en l'activitat cerebral en les males responedores. A més, les bones responedores es van caracteritzar per un baix impacte dels símptomes del dolor i de la fibromiàlgia, així com millors nivells de qualitat de vida, comparades amb les males responedores. Aquest fet indica que només aquelles participants amb fibromiàlgia amb menys severitat en els símptomes van ser capaces d'entrenar de forma òptima. En conclusió, la present tesi doctoral aporta nova informació sobre la plasticitat maladaptativa, com els correlats neuronals del deteriorament

de la inhibició somatosensorial provocats per l'envelliment, i el poder neuromodulador del *neurofeedback* per revertir els canvis plàstics somatomotors relacionats amb el dolor crònic.

## **Abstract**

Neuronal plasticity is the ability of the central nervous system to respond to internal and external stimuli through structural and functional reorganization. However, plastic changes can also negatively interfere with brain function and behavior in some neurological conditions. This process is known as maladaptive plasticity and refers to plastic changes in the central nervous system that disrupt proper brain function. In this sense, the present doctoral thesis explores the plastic changes associated with aging and the use of neuromodulation-based techniques to reverse the maladaptive plastic changes caused by chronic pain. Specifically, the main objectives of the thesis were: 1) to examine whether aging is associated with changes in the inhibitory mechanisms associated with the processing of somatosensory information, and 2) to examine whether the self-regulation of sensorimotor activity through the training of Neurofeedback can reverse the plastic changes seen in chronic pain on motor and somatosensory cortices. To achieve these goals, three studies were conducted using EEG recording (event-related potentials and brain oscillations) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) (studies 2 and 3 only). The first study explored the somatosensory activation phenomenon caused by repetitive tactile stimulation in healthy young and older participants. The results showed significant reductions in somatosensory activation in the middle and late stages of somatosensory information processing in older participants, suggesting reduced efficiency of inhibitory mechanisms during cognitive assessment (attention and memory processes), but not during the early coding of irrelevant and repetitive tactile stimuli. The second study demonstrated that most healthy participants were able to self-regulate sensorimotor activity through neurofeedback training, and that these plastic changes were related to increased functional connectivity between the motor and somatosensory brain areas at rest. Finally, the third study revealed that only half of the patients with chronic pain (fibromyalgia syndrome) were able to self-regulate their sensorimotor rhythm. Furthermore, the results demonstrated that good responders to neurofeedback training significantly reduced pain and increased functional connectivity of motor and somatosensory brain areas. Interestingly, those patients who learned self-regulation of sensorimotor activity were also characterized by having a lower impact of fibromyalgia and pain symptoms, as well as a better health-related quality of life compared to those who were unable to learn. In conclusion, the present doctoral thesis provides new data on the plastic changes in somatosensory processing related to aging and chronic pain, and shows that these changes could be partially reversed through neurofeedback training. Future research should further explore whether neurofeedback training could also be useful in reducing the impact of aging and pain on somatosensory processing over time.

## 1. Introducción

### 1.1. Plasticidad y cerebro

Durante el desarrollo de cada individuo, la arquitectura del cerebro se forma a partir de la combinación de un modelo genético y de su auto-organización (Kaiser, 2007). Desde finales del siglo XIX, la palabra “plasticidad” se ha usado para explicar los mecanismos por los cuales la organización cerebral es autorregulada (von Bernhardi et al., 2017). La plasticidad es un concepto antagónico a lo que se conoce como localizacionismo, por el cual el cerebro funcionaría como la suma de sus distintas partes, cada una de ellas llevando a cabo una única función propia (Duffau, 2017). Por el contrario, la plasticidad implica una habilidad distintiva del cerebro que le dota de la habilidad de adaptarse a sí mismo frente a demandas variables o persistentes.

En un contexto histórico, el primer autor que expresó la noción de plasticidad cerebral fue William James en su libro *Principles of Psychology* (1890). James propuso que los fenómenos de hábito de los seres vivos se deben a la plasticidad de la materia orgánica que los compone, en especial del tejido nervioso (Berlucchi & Buchtel, 2009). Poco después, Santiago Ramón y Cajal especuló en 1894 sobre la plasticidad de las neuronas y de cómo a través de la expansión y retracción de sus procesos podían modificar sus entradas como base de la inteligencia y el aprendizaje (Azmitia, 2007). Ya en 1948, Jerzi Konorski propuso que el sistema nervioso central (SNC) posee dos grandes propiedades: la reactividad y la plasticidad, y acuñó el término plasticidad neuronal para referirse al fenómeno por el cual el sistema nervioso adquiere nuevas funciones (Berlucchi & Buchtel, 2009). Finalmente, y con la llegada de evidencias morfológicas, moleculares y electrofisiológicas, tanto en modelos animales como en estudios con humanos, se sentaron las bases experimentales para la comprensión de la plasticidad cerebral (Hubel & Wiesel, 1965; Kaas et al., 1983; Luco & Aranda, 1964; Nicoll et al., 1988).

La plasticidad ocurre en un amplio espectro de niveles de organización del sistema nervioso, por lo que podemos hablar de plasticidad del tejido nervioso, de las células neuronales o gliales, de plasticidad sináptica, etc. La **plasticidad neuronal** o **neuroplasticidad** puede ser definida como “la habilidad presente en el sistema nervioso a través de la cual responde a estímulos intrínsecos o extrínsecos por medio de la reorganización de su estructura, de sus conexiones y de su función” (Cramer et al., 2011). Las neuronas actúan como partes de circuitos en el cerebro y cada neurona puede cambiar su rol funcional en el circuito mediante la alteración de su respuesta a los *inputs* de otras neuronas. De esta manera, el fenómeno de plasticidad neuronal aparece cuando las neuronas responden a la actividad de neuronas vecinas que se encuentran activas espontáneamente o que han sido activadas por eventos externos o por factores tróficos liberados en su periferia. En su conjunto, estos cambios plásticos son esenciales para el normal desarrollo de los circuitos cerebrales, creando las diferencias en dichos circuitos que dotan a los seres vivos de su individualidad (Kaas, 2001).

La neuroplasticidad resulta en gran medida de la formación de nuevas conexiones, pero especialmente, de los cambios en la robustez de los enlaces sinápticos entre neuronas. El incremento o decremento de la efectividad de las conexiones existentes se consigue a través del aumento o disminución del número, tamaño y posición de las sinapsis, de la cantidad de neurotransmisor liberado y del número de receptores para dichos

neurotransmisores. En conjunto, todos los cambios que implican una alteración del número de conexiones o en la robustez de las mismas, se enmarcan en la categoría de cambios de **plasticidad estructural** (Fauth & Tetzlaff, 2016). Por otra parte, se habla de **plasticidad funcional** cuando ocurre una reorganización de la actividad neuronal, es decir, cuando la población neuronal de una zona cerebral concreta asume la actividad funcional de otra. Esta reorganización no implica cambios estructurales sino cambios en las moléculas presinápticas, postsinápticas o de los neurotransmisores implicados en la sinapsis (von Bernhardi et al., 2017).

La plasticidad neuronal es especialmente importante durante el desarrollo del sistema nervioso, tanto en la etapa prenatal como durante la infancia (Kolb et al., 2013), y responde a una amplia variedad de factores estudiados en modelos animales y en humanos, como la experiencia sensorial y motora (Field et al., 2008), la relación materno-filial (Fenoglio, 2006), la influencia del estrés prenatal (Weinstock, 2008), de las hormonas gonadales (Kolb & Stewart, 1991) o de la dieta (Leung et al., 2011). Sin embargo, durante la edad adulta, la neuroplasticidad también es necesaria para mediar la **adquisición de conocimientos y de habilidades**. Ya en 1949, Donald Hebb estableció un marco teórico que describía el fenómeno por el cual el cerebro se adapta a su entorno en base a la experiencia (Hebb, 1950). Muchos estudios han demostrado cambios estructurales en el cerebro provocados por la experiencia y el aprendizaje en adultos (Galván, 2010). Por ejemplo, en un estudio con taxistas londinenses, se observó que el tamaño del área posterior del hipocampo era mayor en aquellos participantes con más años de ejercicio de la profesión (Maguire et al., 2000). Este resultado demostró que el hipocampo, que es una estructura clave para la representación espacial, fue estructuralmente modulado por la experiencia de la conducción. Estudios posteriores mostraron cambios estructurales en la corteza motora y en el surco intraparietal utilizando diversos paradigmas de aprendizaje, como un entrenamiento musical (Zatorre et al., 2007), o con tareas visomotoras complejas, como los juegos malabares (Draganski et al., 2004; Draganski & May, 2008). Por otra parte, el aprendizaje y la experiencia también provocan cambios funcionales en el cerebro (Kelly & Garavan, 2005). Algunos estudios apuntan a una disminución de la actividad neuronal después del entrenamiento (Chein & Schneider, 2005), mientras que otros muestran aumento en la actividad de las áreas cerebrales relacionadas con la ejecución de una tarea (Kami et al., 1995). En el caso de los primeros, a medida que una persona se vuelve más experta en ciertas tareas, se automatiza el proceso y menos actividad es necesaria en el área cerebral asociada a la tarea. Mientras que en otros casos, el desarrollo de una actividad provoca el reclutamiento de otras áreas corticales resultando en un aumento de la actividad neuronal (Galván, 2010).

Finalmente, la neuroplasticidad en adultos también tiene un papel clave en la **restauración cerebral después de una lesión**. En los meses posteriores a una lesión cerebral, se ponen en marcha procesos plásticos espontáneos que promueven la reorganización cerebral para la recuperación de las funciones cerebrales dañadas (Nudo, 2013). En este sentido, en estudios con pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular se han observado cambios funcionales y estructurales en áreas motoras y somatosensoriales durante el proceso de recuperación motora (Schaechter, 2004; Ward, 2005). Más concretamente, se ha demostrado que dichos pacientes presentan un aumento en la activación del área ventral del giro postcentral acompañado de un aumento del grosor cortical de esa zona, comparado con participantes sanos (Schaechter, 2006).

Por tanto, de acuerdo con todo lo anteriormente descrito, la plasticidad neuronal es un atributo indispensable que dota al cerebro de la habilidad de modificar tanto su estructura como su función para responder a las demandas internas y externas, y puede observarse tanto durante el desarrollo del sistema nervioso como en adultos. Sin embargo, pese a que de forma general la literatura existente se centra en el papel facilitador de la neuroplasticidad sobre las funciones motoras y cognitivas, los cambios plásticos también pueden interferir de forma negativa en la función cerebral y en el comportamiento (Kolb & Gibb, 2011). A este proceso se le conoce como **plasticidad maladaptativa**.

## 1.2. Plasticidad maladaptativa

La neuroplasticidad maladaptativa se refiere a los cambios plásticos en el SNC que provocan una disrupción de la correcta función cerebral (Woolf, 1989). Por ejemplo, se ha propuesto que los cambios estructurales en la corteza prefrontal provocados por algunas drogas de abuso, como los estimulantes psicomotores, refuerzan algunas de las conductas maladaptativas que presentan los consumidores de dichas sustancias (Robinson & Kolb, 2004). También se ha descrito que las alteraciones plásticas en la corteza prefrontal medial, el hipocampo y la amígdala resultantes de un trastorno de estrés postraumático, son las causantes de los propios síntomas del trastorno (Bremner et al., 2007). De igual forma, existen otros ejemplos de plasticidad maladaptativa en patologías como la esquizofrenia (Black et al., 2004) o la epilepsia (Jarero-Basulto et al., 2018), así como en personas con algún miembro amputado y que padecen del denominado dolor del miembro fantasma (Flor et al., 2006). A continuación, se describirán con profundidad los cambios plásticos maladaptativos presentes en dos fenómenos sobre los que versa la presente tesis doctoral: el envejecimiento y el dolor crónico.

### 1.2.1. Cambios cerebrales en el envejecimiento

Según datos recientes, el 9.3% de la población mundial es mayor de 65 años, correspondiendo a 727 millones de personas (United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019). Además, el porcentaje de personas mayores crece de manera sostenida en proporción a la población mundial general y se estima que en 2050 esta ratio aumentará hasta el 17%, correspondiendo a 1.600 millones de personas (Arcos-Burgos et al., 2019). Por ello, es necesario investigar y comprender los cambios en el sistema nervioso que se producen a medida que envejecemos para garantizar una senectud saludable. En este sentido, una gran cantidad de literatura existente apunta a los profundos cambios que se producen en el cerebro debido al envejecimiento (Damoiseaux, 2017; Kennedy & Raz, 2015). A nivel estructural, existe una pérdida del volumen total cerebral (Raz et al., 2005), tanto de sustancia blanca (Bartzokis, 2004) como de sustancia gris (Hedman et al., 2012), así como un aumento en el tamaño de los ventrículos (Walhovd et al., 2005).

Por otro lado, gracias al avance de técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional (*fMRI*, por sus siglas en inglés), también se han observado alteraciones en la **conectividad funcional** en estado de reposo (Damoiseaux, 2017). La conectividad funcional refleja la coherencia de las fluctuaciones temporales de la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (*BOLD*, por sus siglas en inglés) entre las regiones cerebrales.

Esta conectividad funcional se puede medir cuando el individuo está realizando una tarea para conocer qué áreas cerebrales están asociadas con dicha tarea, pero también se puede medir cuando el participante se encuentra en reposo, es decir, estando relajado y dejando libre el pensamiento (Smith et al., 2009). El estudio de la actividad BOLD espontánea durante el reposo ha proporcionado información sobre la topografía funcional del cerebro y los patrones de coherencia de redes funcionalmente interconectadas llamadas redes del estado de reposo (Fox & Raichle, 2007). En general, la actividad de dichas redes se ha vinculado con procesos internos (como los pensamientos independientes a estímulos o la introspección), con la integración de diversos procesos cognitivos (como la atención interna) y con el control ejecutivo de procesos perceptivos y somatosensoriales (Goldberg et al., 2006; Heine et al., 2012; Laird et al., 2011). En este sentido, se ha comprobado que algunas redes cerebrales, como la red neuronal por defecto (*DMN*, por sus siglas en inglés), la red atencional dorsal, la red de saliencia y la red sensoriomotora, presentan alteraciones relacionadas con el envejecimiento (Ferreira & Busatto, 2013; Huang et al., 2015; Tomasi & Volkow, 2012). Todos estos cambios plásticos maladaptativos provocados por el envejecimiento se ven reflejados en el deterioro de procesos cognitivos como la memoria, la atención y las funciones ejecutivas (Hedden & Gabrieli, 2004; Salthouse, 2011). Por ejemplo, se ha relacionado la disminución de la conectividad funcional entre las áreas que forman la *DMN* y la red atencional dorsal con el peor rendimiento en tareas de memoria y atención, respectivamente (Andrews-Hanna et al., 2007; Damoiseaux et al., 2008; Ferreira & Busatto, 2013).

Este empeoramiento neurobiológico y cognitivo asociado al normal envejecimiento, acompañado además de un declive físico, afectan en gran medida a las actividades normales del día a día (Nguyen et al., 2019). En particular, las funciones ejecutivas tienen un papel clave en el funcionamiento diario y son las más afectadas por el declive cognitivo en el envejecimiento (Reuter-Lorenz et al., 2016). Las funciones ejecutivas más representativas son: 1) la memoria de trabajo, que es la capacidad de mantener y manipular activamente los estímulos en la mente de forma simultánea, antes de recordar la información requerida; 2) la flexibilidad cognitiva, que es la habilidad de cambiar entre múltiples tareas, conjuntos mentales o perspectivas; y 3) la inhibición, que es la capacidad de suprimir respuestas dominantes o información irrelevante (Diamond, 2013; Karr et al., 2018; Miyake et al., 2000). Poniendo el foco de atención en la última función ejecutiva y pese a la heterogeneidad de la naturaleza del declive cognitivo y sensorial debido al envejecimiento (Gazzaley & D'Esposito, 2007), ésta se ha relacionado con una pérdida en la eficiencia de los mecanismos inhibitorios. Dicha suposición constituye el punto central de la llamada "hipótesis del déficit inhibitorio" en el envejecimiento (Hasher & Zacks, 1988).

En esta línea, el deterioro de los procesos sensoriales tempranos observados en el envejecimiento se han asociado a cambios en áreas somatosensoriales como, por ejemplo, una inhibición reducida en la corteza somatosensorial primaria durante estimulación táctil en la punta de los dedos (Brodoehl et al., 2013), o una excitabilidad aumentada en dicha corteza después de una estimulación eléctrica en el nervio medial del brazo (Lenz et al., 2012). Además, una gran literatura existente ha investigado la influencia del envejecimiento en distintos correlatos sensoriales (Bertoli et al., 2002; Cheng et al., 2013; Strömmer et al., 2017), como los potenciales relacionados a eventos (*ERPs*, por sus siglas en inglés). Los *ERPs* son voltajes muy pequeños generados en las estructuras cerebrales en respuesta a un

determinado evento o estímulo que se pueden observar y medir mediante electroencefalografía (EEG) (Blackwood & Muir, 1990; Luck & Kappenman, 2013). En este sentido, un proceso neurobiológico muy extendido para estudiar los *ERPs* sensoriales es el “*sensory gating*”. A falta de una traducción adecuada, se utilizará el término “*gating*” para describir el bloqueo selectivo de respuesta. El ***gating sensorial*** es la capacidad del SNC para inhibir el procesamiento de estímulos sensoriales repetitivos y/o irrelevantes (Freedman et al., 1987), que es un mecanismo protector esencial que evita el exceso de información en áreas corticales superiores (Cromwell et al., 2008). Los correlatos neurofisiológicos del *gating* auditivo y somatosensorial han sido estudiados a partir de los *ERPs* generados por una tarea de pares de estímulos repetitivos (S1 -S2, por estímulo 1 y 2 en inglés), con tiempos entre estímulos de alrededor de medio segundo. El *gating* sensorial se puede calcular a través de la ratio entre la amplitud de los *ERPs* de los dos estímulos (S2/S1) o como la diferencia en la amplitud (S1 – S2). Las ratios más pequeñas y las mayores diferencias indican una mejor inhibición de estímulos irrelevantes (Boutros & Belger, 1999). El *gating* sensorial de los componentes P50, N100 y P200 de los *ERPs* han sido investigados en diversas patologías como la esquizofrenia (Brenner et al., 2009), la enfermedad de Alzheimer (Jessen et al., 2001) o la fibromialgia (Montoya et al., 2006). Sin embargo, pese a la evidente pérdida sensorial que acompaña al envejecimiento (Cavazzana et al., 2018), el *gating* sensorial de dichos componentes para estímulos auditivos y somatosensoriales en el envejecimiento ha sido estudiado de forma limitada y con resultados contradictorios (Bolton & Staines, 2012; Cheng et al., 2015).

El componente P50 representa una de las respuestas corticales más tempranas a la estimulación somática, mientras que N100 refleja la fijación de la atención al estímulo, y los componentes más tardíos, como P200 (P300, complejos positivos tardíos), han sido asociados a la memoria y la evaluación del estímulo (Freedman et al., 1987; Näätänen & Picton, 1987; Polich, 2000). Algunos estudios clásicos apuntaron hacia un deterioro significativo del *gating* auditivo en personas mayores (Boutros et al., 2000; Kisley et al., 2005), mientras que estudios posteriores no obtuvieron ese efecto (Gmehlin et al., 2011; Lijffijt et al., 2009). En otro trabajo basado en estímulos eléctricos repetitivos se obtuvieron resultados que apuntaban a un declive en el *gating* sensorial en el envejecimiento (Cheng & Lin, 2013). Por lo tanto, pese a que parece existir un declive en la inhibición de estímulos auditivos y nociceptivos en el envejecimiento, es necesario seguir estudiando el *gating* sensorial en personas mayores para conocer el efecto en profundidad. Además, sería de gran interés explorar la respuesta a otras modalidades sensoriales, como el tacto, para poder profundizar en el conocimiento acerca del procesamiento somatosensorial.

### 1.2.2. Cambios cerebrales en el dolor crónico

La *International Association for the Study of Pain (IASP)* define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial, o descrito en términos de dicho daño” (Merskey & Bogduk, 2011). El dolor crónico incluye a cualquier enfermedad o condición dolorosa que persista durante más de tres meses, como la artritis reumatoide, la osteoartritis, la lumbalgia, la cervicalgia, la cefalea crónica o la fibromialgia (Dépelteau et al., 2019; Treede et al., 2015). Uno de los trastornos musculoesqueléticos más comunes y con etiología desconocida es la **fibromialgia** (Heidari et al.,

2017). La fibromialgia es una enfermedad crónica caracterizada por una sensación dolorosa extendida, acompañada generalmente por fatiga, rigidez matutina, trastornos del sueño, disfunciones afectivas y cognitivas, y una hipersensibilidad generalizada frente a la estimulación dolorosa (Wolfe et al., 1990, 1995). La prevalencia de la fibromialgia en la población adulta es de entre el 2 y el 8% y es más común en mujeres (Clauw, 2014; Wolfe et al., 2013). La *American College of Rheumatology* especifica que para el diagnóstico de la fibromialgia es necesario la presencia de dolor generalizado durante al menos tres meses, la presencia de al menos 4 de 5 regiones dolorosas caracterizadas en una exploración física y una puntuación igual o superior a 7 en el *Widespread pain index* (WPI) y mayor o igual a 5 en el *Symptom severity scale* (SSS), o una puntuación entre 4 y 6 en el WPI y mayor o igual a 9 en el SSS (Wolfe et al., 2010, 2016). Aunque se desconocen los procesos psicopatológicos que expliquen la sintomatología de la fibromialgia, existe literatura que muestra un procesamiento nociceptivo alterado en el SNC de personas con fibromialgia (Burgmer et al., 2009, 2010; Gracely, 2004).

El dolor crónico se asocia a una disminución en la calidad de vida, a un estilo de vida más sedentario y a la pérdida de algunas habilidades, como la capacidad para trabajar (Andrew et al., 2014). Por ello, el tratamiento del dolor crónico es uno de los mayores desafíos actuales en la medicina clínica y en la salud pública (Stein & Kopf, 2019), ya que su prevalencia oscila entre el 20 y 50% de la población (Mills et al., 2019). Dos tercios de los pacientes con dolor crónico reciben tratamiento farmacológico (Breivik et al., 2006), en su mayoría antiinflamatorios no esteroideos y opioides (44 y 28%, respectivamente). Sin embargo, además de los posibles efectos secundarios de los opioides como el abuso, la dependencia o la tolerancia debido a su uso prolongado (Volkow & McLellan, 2016; Vowles et al., 2015), el tratamiento farmacológico no es eficaz en la mayoría de casos, debido a que el dolor no está determinado únicamente por la intensidad del *input* nociceptivo o lo desagradable que resulte (Trouvin & Perrot, 2019). Dicho de otra forma, la llegada de información nociceptiva al cerebro no siempre provoca dolor, y la sensación dolorosa no va siempre acompañada de la llegada de información nociceptiva (Flor & Turk, 2011; Tracey, 2005). En este sentido, el dolor es una experiencia multidimensional descrita en los términos los siguientes factores: 1) dimensión sensorial-discriminativa, que se refiere a la percepción de la intensidad, localización, calidad y duración de la sensación dolorosa; 2) dimensión afectiva-motivacional, que tiene en cuenta lo desagradable de la sensación y la urgencia de escapar de ella; y 3) dimensión cognitivo-evaluadora, en las que cogniciones más complejas, como la distracción, la evaluación o los factores culturales, modulan la sensación dolorosa (Diers, 2019).

En general, las **áreas relacionadas con el procesamiento del dolor** son: la corteza somatosensorial primaria (SI) y secundaria (SII), la ínsula, la corteza cingulada anterior (*ACC*, por sus siglas en inglés), la corteza prefrontal (*PFC*, por sus siglas en inglés), el tálamo, la amígdala y la sustancia gris periacueductal (*PAG*, por sus siglas en inglés). Todas las dimensiones del procesamiento del dolor descritas anteriormente se ven reflejadas a nivel del SNC (Apkarian et al., 2005; Tracey, 2008). La SI y SII reciben la información nociceptiva proveniente de la periferia a través de núcleos talámicos laterales, conformando el componente sensorial del dolor. Por otra parte, el componente afectivo y cognitivo del dolor se refleja en las proyecciones provenientes de núcleos talámicos mediales hacia la *ACC* y otras estructuras frontales (Apkarian et al., 2011). Además, existen otras redes importantes

en el procesamiento del dolor como la proyección de la ínsula con la ACC (Treede et al., 1999). Por tanto, estudios basados en neuroimagen sugieren que no existe una región aislada relacionada con el dolor, sino que el procesamiento del dolor responde a una red con diversas estructuras somatosensoriales, límbicas y de asociación interconectadas. Sin embargo, el mantenimiento del dolor de forma crónica altera la conectividad funcional de la red del dolor descrita (McCarberg & Peppin, 2019; Yang & Chang, 2019), provocando cambios plásticos maladaptativos que amplifican el *input* nociceptivo periférico y/o que generan la percepción de dolor pese a la ausencia de estímulo (Eller-Smith et al., 2018).

Concretamente, se ha observado que el dolor crónico provoca un refuerzo de la conectividad de áreas relacionadas con el procesamiento del dolor, como la conexión entre la ínsula y la ACC, y una reducción de la conectividad entre las áreas relacionadas con la modulación inhibitoria del dolor, como la conexión entre la PAG con la ACC, durante un estado de reposo en pacientes con fibromialgia (Cifre et al., 2012). En ese mismo estudio, también se observó una disminución de la conectividad entre la SII y la corteza premotora primaria. En este sentido, la reducción de la conectividad funcional de áreas somatosensoriales en pacientes con dolor crónico durante el reposo es un resultado consistente en la literatura (Kim et al., 2015). Por ejemplo, se ha descrito una reducción en la conectividad entre la SI y la ínsula (Flodin et al., 2014), y entre la SI y SII (Pujol et al., 2014). En este contexto, se produce un estado de **sensibilización central del dolor** (Latremliere & Woolf, 2009), que se puede observar en algunas de las enfermedades relacionadas con el dolor crónico, como la fibromialgia. Existen dos grandes teorías asociadas a la sensibilización central: los mecanismos “*bottom up*” y “*top down*”. El mecanismo “*bottom up*” apunta a un incremento en la percepción del dolor debido a un exceso de estimulación nociceptiva periférica que eventualmente sensibiliza el SNC, hasta el punto de sentir dolor incluso cuando dicha estimulación desaparece (Price & Gold, 2018). Por otro lado, el mecanismo “*top down*” sugiere que los cambios plásticos ya presentes en el SNC debido al dolor crónico modulan la percepción del dolor, independientemente del *input* nociceptivo periférico, provocando una excesiva respuesta ante la estimulación dolorosa (hiperalgesia) y no dolorosa (alodinia) (Harper et al., 2016). Sea cual sea el mecanismo, parece evidente que el mantenimiento del dolor provoca cambios plásticos maladaptativos en el cerebro y que éstos refuerzan una sensación del dolor aberrante.

Finalmente, en la búsqueda de estrategias para la intervención y el manejo del dolor crónico, se ha propuesto que la plasticidad maladaptativa provocada por el mantenimiento del dolor puede ser interrumpida o incluso revertida a través de protocolos que alteren el funcionamiento cortical relacionado con el dolor (Flor, 2014; Jensen et al., 2007). En la siguiente sección de la presente introducción, se detallarán distintas técnicas neuromoduladoras no invasivas utilizadas en el manejo del dolor crónico. Se incidirá de forma especial en el *neurofeedback*, que es la intervención neuromoduladora sobre la que se centrará la presente tesis doctoral.

### 1.3. Neuromodulación no invasiva en el manejo del dolor crónico

La *International Neuromodulation Society* define a la neuromodulación como “un campo de la ciencia, la medicina y la bioingeniería que engloba la tecnología invasiva y no invasiva que, química o eléctricamente, impacta sobre las interfaces neuronales para mejorar la

calidad de vida de las personas” (Levy, 2014). Por tanto, la neuromodulación es una técnica que induce la neuroplasticidad a nivel funcional del cerebro. En los últimos años, la investigación del manejo del dolor crónico a través de distintas técnicas neuromoduladoras ha aumentado considerablemente (Farrell et al., 2019; Moisset et al., 2019). La hipótesis subyacente es que cualquier intervención en la que la diana de tratamiento sea la actividad cerebral directamente implicada en el procesamiento del dolor, tiene el potencial de influir en la sensación dolorosa (Jensen et al., 2008). Dentro de las modalidades neuromoduladoras no invasivas para el manejo del dolor crónico, destacan las técnicas neuroestimuladoras y las automoduladoras (Baker et al., 2017). Las primeras estimulan de forma específica zonas cerebrales relacionadas con la modulación del dolor, como la estimulación transcraneal con corriente eléctrica directa (*tDCS*, por sus siglas en inglés) o la estimulación magnética transcraneal repetitiva (*rTMS*, por sus siglas en inglés), mientras que las segundas enseñan a los participantes a modular su propia actividad cerebral, como es el caso del *neurofeedback*. Cabe destacar que una gran cantidad de los estudios sobre neuromodulación y dolor crónico llevados a cabo se han centrado en estimular o modular la actividad de las cortezas motora y somatosensorial (Baker et al., 2017; Klein et al., 2015).

La *tDCS* es un tipo de estimulación eléctrica de baja intensidad administrada de forma continua a través de dos electrodos, un ánodo y un cátodo, que se colocan en el cuero cabelludo. El objetivo es el de modular el potencial en reposo de las membranas de los axones, de forma que, dependiendo de la colocación de los electrodos, se aumenta (estimulación anodal) o se disminuye (estimulación catodal) la actividad cortical (Lefaucheur, 2012). Para el tratamiento del dolor crónico, el montaje convencional sitúa el ánodo sobre la corteza motora primaria y el cátodo sobre la región supraorbital contralateral. Además de la activación de la corteza motora, dicha configuración permite la estimulación de otras estructuras corticales y subcorticales relacionadas con el dolor como la corteza prefrontal, la *ACC*, la ínsula o el tálamo (DaSilva et al., 2015). La estimulación anodal sobre la corteza motora ha mostrado beneficios moderados en el tratamiento del dolor crónico (Lefaucheur, 2016) como, por ejemplo, en personas con dolor central después de una lesión medular (Fregni et al., 2006; Soler et al., 2010) o en pacientes con fibromialgia (Mendonca et al., 2016; Valle et al., 2009). Por otro lado, la *rTMS* se basa en la administración de un pulso magnético breve a través de una bobina que se sitúa en el cuero cabelludo. El impulso magnético penetra a través del cráneo provocando una despolarización axonal en las neuronas presentes en las capas corticales superiores (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003). La estimulación magnética sobre la corteza motora ha demostrado tener un papel analgésico en el manejo del dolor crónico (André-Obadia et al., 2014; Jin et al., 2015), aunque dichos efectos beneficiosos son moderados y no se mantienen en el tiempo en algunos casos, como en la fibromialgia (Mhalla et al., 2011; Passard et al., 2007).

Finalmente, el *neurofeedback* es una técnica neuromoduladora que se basa en el aprendizaje de la modulación de la actividad cerebral, sobre todo a través de los principios del condicionamiento operante. Durante la tarea, los participantes reciben información sobre su propia actividad cerebral a través de señales auditivas o visuales (*feedback*) incrementando así la plena consciencia en el propio proceso (Enriquez-Geppert et al., 2017). En el caso del *neurofeedback* basado en la actividad eléctrica medida por EEG, los aspectos de la actividad cortical a modificar pueden ser la amplitud de la señal (por ejemplo, de *ERPs*), su frecuencia o su coherencia. Pese a la gran diversidad de protocolos existentes, una de las metodologías

más recurrentes en el *neurofeedback* es la de potenciar o inhibir la densidad espectral de una banda de frecuencia específica (Gruzelier, 2014a). Con la llegada de las nuevas tecnologías y los ordenadores más potentes y manejables, las investigaciones científicas sobre el *neurofeedback* con EEG han crecido exponencialmente en las últimas dos décadas (Shanechi, 2019). Sin embargo, el amplio abanico de posibilidades que ofrece el *neurofeedback* ha provocado, a su vez, que sea difícil encontrar estándares de utilización en referencia a todas las variables en juego. Las características del *neurofeedback* que presentan mayor variabilidad son la especificidad del entrenamiento y el número de sesiones necesarias para obtener el nivel de éxito esperado (Gruzelier, 2014b). En el caso de la especificidad, existen tres variables clave: 1) la especificidad de la banda de frecuencia a entrenar, que se refiere no sólo a la importancia en la elección de una frecuencia de interés concreta, sino también a la modulación específica de ésta y no de otras bandas de frecuencia adyacentes; 2) la especificidad de la topografía, que implica la selección de la colocación concreta de los electrodos a entrenar, de acuerdo con la localización cortical en relación al proceso neuropsicológico o comportamental de interés; 3) la especificidad del resultado esperado, que se refiere a la elección de las bandas a entrenar en función de su supuesta relevancia psicofisiológica y las presuntas correlaciones cognitivo-afectivas con el rendimiento en tarea (Gruzelier, 2014b). Por otro lado, el número de sesiones del diseño experimental es clave para favorecer la optimización del proceso de aprendizaje de los sujetos; pese a ello, existe una inmensa variabilidad en la literatura existente respecto a este factor, yendo desde una única sesión hasta más de treinta (Gruzelier, 2014b). Por todo ello, es necesario seguir trabajando en la estandarización de los protocolos de *neurofeedback*, siempre teniendo en cuenta la especificidad de la diana de entrenamiento. En ese sentido, la validación de un paradigma que consiga un rendimiento óptimo en un número de sesiones manejable con participantes sanos podría mejorar los resultados de una intervención con *neurofeedback* en algún trastorno del SNC, como el caso del dolor crónico.

El *neurofeedback* basado en EEG ha sido investigado en relación con el manejo del dolor crónico basándose en dos premisas: la primera es que las oscilaciones en ciertas bandas de frecuencia reflejan procesos neuropsicológicos relacionados con la experiencia del dolor, y la segunda es que el *neurofeedback* es capaz de alterar la amplitud de dichas oscilaciones para conseguir transformar los patrones cerebrales asociados al dolor en patrones asociados al bienestar (Jensen et al., 2008, 2009). El *neurofeedback* ha mostrado resultados esperanzadores en el alivio del dolor en pacientes con dolor crónico (Flor, 2014; Jensen et al., 2014). Por ejemplo, en uno de los primeros trabajos sobre este tema, el entrenamiento con *neurofeedback* en pacientes con un síndrome de dolor regional complejo mostró reducciones significativas en la sensación dolorosa, así como mejoras en otros síntomas asociados no dolorosos como, por ejemplo, la tensión muscular o la sensibilidad cutánea (Jensen et al., 2007). En estudios más recientes, también se consiguió un alivio significativo del dolor gracias a un entrenamiento en *neurofeedback* en participantes con dolor crónico de espalda (Mayaud et al., 2019) y con dolor provocado por una lesión medular (Vučković et al., 2019).

El **ritmo sensoriomotor** (*SMR*, por sus siglas en inglés), también llamado ritmo central, Rolándico o *mu*, es uno de los ritmos cerebrales más utilizados en el *neurofeedback* (Enriquez-Geppert et al., 2017; Gruzelier, 2014a). Se refiere a las oscilaciones cerebrales entre 8 y 30 hercios registradas, principalmente, sobre áreas motoras y somatosensoriales

(Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999), delimitado habitualmente entre 12 y 15 hercios. La amplitud del *SMR* disminuye durante el movimiento corporal (Pfurtscheller & Aranibar, 1979) y, también, durante la imaginación motora (Pfurtscheller & Neuper, 1997). Específicamente, en una tarea de imaginación del movimiento de la mano derecha y de la mano izquierda, se produce una desincronización contralateral (disminución de la amplitud del *SMR*) y una sincronización ipsilateral (aumento de la amplitud del *SMR*), respecto a la mano imaginada sobre áreas somatomotoras (Pfurtscheller et al., 1997). El *neurofeedback* basado en el *SMR* ha sido clásicamente utilizado para mejorar distintas capacidades cognitivas en participantes sanos, como la atención (Egner & Gruzelier, 2001, 2004) o la memoria (Campos da Paz et al., 2018). Además, se ha comprobado que el *neurofeedback* basado en el *SMR* es capaz de provocar cambios en la conectividad funcional en reposo de áreas somatomotoras (Várkuti et al., 2013).

Como se ha descrito anteriormente, la fibromialgia provoca cambios en la actividad y la conectividad funcional de las cortezas motora y somatosensorial. En consecuencia, un entrenamiento en *neurofeedback* centrado en la modulación del *SMR*, teniendo en cuenta que es un ritmo que refleja actividad somatomotora, podría tener efectos beneficiosos en el manejo del dolor en pacientes con fibromialgia. En este sentido, una cantidad limitada de estudios han investigado el papel del *neurofeedback* en el manejo del dolor en la fibromialgia (Caro & Winter, 2011; Kayiran et al., 2010; Kravitz et al., 2006; Mueller et al., 2001; Nelson et al., 2010), aunque sólo dos de ellos se han centrado en el *SMR* como diana de entrenamiento (Caro & Winter, 2011; Kayiran et al., 2010). En el estudio de Kravitz et al. (2006), no se obtuvieron efectos significativos tras el tratamiento en ninguna de las variables estudiadas referentes al dolor. Por el contrario, en los trabajos de Mueller et al. (2001) y de Nelson et al. (2010) se observaron mejoras significativas en diversas variables estudiadas como el dolor subjetivo, la fatiga y la calidad del sueño, aunque en el estudio de Nelson et al. (2010) esas mejoras se encontraron tanto en el grupo que había realizado un entrenamiento real como en el grupo entrenado con un *neurofeedback* no contingente a su actividad cerebral (*feedback* falso).

En el estudio de Kayiran et al. (2010), los pacientes con fibromialgia recibieron, o bien 20 sesiones de *neurofeedback* para aumentar su *SMR*, o bien un tratamiento con un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS). Los participantes del entrenamiento con *neurofeedback* obtuvieron mejoras significativamente mayores en todas las variables de interés, como las puntuaciones subjetivas de dolor y fatiga, respecto a los participantes que recibieron el tratamiento farmacológico. En el trabajo de Caro & Winter (2011), los pacientes, que participaron en un mínimo de 40 (y un máximo de 98) sesiones de *neurofeedback* para aumentar su *SMR*, mostraron mejoras significativas en la sensibilidad al dolor y en las valoraciones subjetivas del dolor y de la fatiga. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se observaron o analizaron cambios significativos en la amplitud del *SMR* al finalizar la intervención, ni se relacionaron con las mejoras de la percepción del dolor. Además, la intervención se centró únicamente en el aumento (sincronización) del *SMR*. La sincronización y desincronización de los ritmos cerebrales reflejan diferentes procesos cognitivos, siendo la sincronización asociada con la inhibición y/o relajación cortical, mientras que la desincronización se ha relacionado con procesos cognitivos activos. Por tanto, la cuestión de si un entrenamiento bidireccional (sincronización y desincronización) para la modulación completa del *SMR* mediante *neurofeedback* provoca cambios plásticos

en la actividad eléctrica somatomotora de personas con fibromialgia sigue abierta. De igual modo, conocer si dicho entrenamiento se refleja en cambios en la conectividad funcional de las cortezas motora y somatosensorial, sería de un gran interés para la mejor comprensión de la reversión de los cambios plásticos maladaptativos provocados por el dolor crónico.

## 2. Objetivos

A lo largo de la introducción teórica, se ha expuesto una visión general de la neuroplasticidad, de la importancia de estudiar los cambios plásticos maladaptativos durante el envejecimiento y de la utilización de técnicas neuromoduladoras para intentar revertir dichos cambios en el dolor crónico. En un intento de aportar nueva información respecto a estas cuestiones, la presente tesis doctoral se basó en dos objetivos generales y se plantearon tres estudios para llevarlos a cabo:

Objetivo 1. Examinar el deterioro provocado por el envejecimiento en la capacidad cerebral de inhibir información táctil irrelevante en personas mayores sanas (estudio 1).

Objetivo 2. Modular la actividad somatomotora a través de un entrenamiento basado en *neurofeedback* y explorar los cambios plásticos en las cortezas motora y somatosensorial asociados al entrenamiento, tanto en actividad electrofisiológica (EEG) como en actividad metabólica cerebral (*fMRI*). Para ello se plantearon dos sub-objetivos concretos:

Objetivo 2a. Diseñar un protocolo en *neurofeedback* centrado en la modulación de la actividad somatosensorial en sujetos sanos y explorar los cambios en la señal eléctrica y en la conectividad funcional en reposo de áreas motoras y somatosensoriales (estudio 2).

Objetivo 2b. Aplicar dicho protocolo en personas con fibromialgia, investigar los cambios eléctricos y metabólicos en las cortezas motora y somatosensorial asociados, y su potencial papel en el alivio de la sensación de dolor espontáneo (estudio 3).

## 3. Artículos científicos

A continuación, se adjunta una copia de los artículos científicos que constituyen la presente tesis doctoral.

### 3.1 Estudio 1:

**Terrasa, J. L.,** Montoya, P., González-Roldán, A. M., & Sitges, C. (2018). Inhibitory Control Impairment on Somatosensory Gating Due to Aging: An Event-Related Potential Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00280>

### 3.2 Estudio 2:

**Terrasa, J. L.**, Alba, G., Cifre, I., Rey, B., Montoya, P., & Muñoz, M. A. (2019). Power Spectral Density and Functional Connectivity Changes due to a Sensorimotor Neurofeedback Training: A Preliminary Study. *Neural Plasticity*, 2019, 7647204. <https://doi.org/10.1155/2019/7647204>

### 3.3 Estudio 3:

**Terrasa, J. L.**, Barros-Loscertales, A., Montoya, P., & Muñoz, M. A. (2020). Self-Regulation of SMR Power Led to an Enhancement of Functional Connectivity of Somatomotor Cortices in Fibromyalgia Patients. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00236>

## 4. Discusión

A continuación, se resumen las principales conclusiones de los artículos que componen la tesis, relacionándolas entre sí y con la literatura existente. Además, se exponen las limitaciones del presente trabajo y se discuten las posibles líneas futuras de investigación.

### 4.1. Discusión general

En esta tesis doctoral se han examinado algunos correlatos cerebrales de la neuroplasticidad maladaptativa en el envejecimiento y su posible modulación en el dolor crónico. En concreto, se ha evaluado el deterioro de la inhibición somatosensorial en personas mayores (estudio 1) y la capacidad de un entrenamiento en *neurofeedback* del *SMR* como herramienta neuromoduladora para revertir los cambios plásticos maladaptativos somatosensoriales y motores asociados al dolor en pacientes con fibromialgia (estudio 3). Previamente, fue necesario comprobar los correlatos en la actividad cerebral de dicho entrenamiento en personas sanas (estudio 2) para optimizar su posterior aplicación en pacientes.

El **estudio 1** fue diseñado para examinar los efectos del envejecimiento en el *gating* sensorial derivado de un paradigma de estimulación táctil repetitiva. Para ello se registraron y analizaron los *ERPs* somatosensoriales generados por la estimulación táctil en un grupo de participantes sanos jóvenes y en un grupo de participantes sanos mayores (>65 años). Los resultados obtenidos mostraron que el envejecimiento provoca una reducción del *gating* sensorial frente a estímulos táctiles en fases medias y tardías del procesamiento de la información somatosensorial, reflejados en los componentes N100 y LPC (siglas en inglés de *late positive complex*), respectivamente. Estos resultados indican un deterioro de la eficiencia de los mecanismos inhibitorios durante los procesos de evaluación cognitiva, concretamente para dirigir la atención, así como para la memoria y la evaluación de los estímulos, frente a estímulos somatosensoriales irrelevantes. Estos hallazgos son comparables a los obtenidos en estudios previos con estimulación auditiva (Boutros et al., 2000; Cooper et al., 2006), y se encuentran enmarcados en la “hipótesis del déficit inhibitorio” en el envejecimiento (Hasher & Zacks, 1988). Sin embargo, los participantes mayores no presentaron alteraciones en la fase temprana del procesamiento somatosensorial (componente P50), lo que reflejaría una conservación del control inhibitorio durante la codificación temprana de estímulos somatosensoriales repetitivos (Gmehlin et al., 2011; Lijffijt et al., 2009).

En el **estudio 2** se diseñó y aplicó un programa de seis sesiones de *neurofeedback* con participantes sanas, basado en la modulación (sincronización y desincronización) de la actividad sensoriomotora para examinar los cambios eléctricos en la corteza somatomotora (mediante EEG) y explorar los cambios funcionales en reposo derivados (mediante *fMRI*). La primera y última sesión fueron consideradas como sesiones de evaluación pre- y post-entrenamiento, y las cuatro restantes como entrenamiento. Para poder testear la eficacia del *neurofeedback*, parte de las participantes realizaron un entrenamiento real, mientras que otras realizaron un entrenamiento falso, es decir, no basado en su propia actividad cerebral (*sham feedback*). Además, para comprobar la especificidad de los cambios electrofisiológicos y metabólicos derivados del protocolo, un último grupo de participantes realizó un entrenamiento basado en la modulación de la actividad visual (occipital). Los resultados

mostraron que las participantes entrenadas con el *feedback* real fueron capaces de auto-modular específicamente su *SMR*, en comparación con las participantes entrenadas con el *feedback* occipital o falso. El nivel de rendimiento en tarea conseguido fue equiparable al obtenido en estudios de *neurofeedback* anteriores (Blankertz et al., 2010; Cincotti et al., 2008). El óptimo rendimiento en la tarea (o sesión de entrenamiento) provocó, en las participantes entrenadas con *neurofeedback* real (*SMR*), un aumento de la actividad eléctrica en áreas somatosensoriales, y un incremento en la conectividad funcional en reposo en áreas motoras y somatosensoriales. En este sentido, sólo un artículo científico hasta la fecha había encontrado cambios funcionales en reposo después de un entrenamiento en *neurofeedback* del *SMR* (Várkuti et al., 2013), aunque no se especificaban los detalles del protocolo. Por ello, el presente estudio contribuye a un mejor entendimiento de la relación entre la neuromodulación sensoriomotora y los cambios metabólicos funcionales asociados.

Finalmente, el principal objetivo del **estudio 3** fue explorar los cambios en la conectividad funcional de áreas motoras y somatosensoriales en respuesta a un entrenamiento en *neurofeedback* basado en la modulación del *SMR* en participantes con fibromialgia. Para ello, se utilizó el mismo protocolo de seis sesiones de *neurofeedback* sensoriomotor que en el estudio 2, aunque las sesiones de evaluación pre- y post-entrenamiento se realizaron dentro del escáner de resonancia magnética, mientras que las cuatro sesiones de entrenamiento se realizaron dentro de un simulador de resonancia. El simulador, imitaba los molestos ruidos típicos de los escáneres de resonancia para que las participantes se acostumbraran a ellos y pudieran concentrarse lo mejor posible en las sesiones de evaluación. En este estudio, las participantes se dividieron inicialmente en dos grupos, las que entrenaban con *feedback* real, y las que recibían un *feedback* falso (*sham*). Sin embargo, el grupo de entrenamiento real fue subdividido posteriormente en aquellas que respondieron bien al entrenamiento alcanzando los niveles esperados (alrededor del 75%), y las que no respondieron de la forma esperada. Los resultados revelaron que sólo aquellas pacientes con fibromialgia con un impacto menos severo de la enfermedad en el dolor y la salud general percibida, fueron capaces de auto-modular (sincronizar y desincronizar) su actividad sensoriomotora. En dichas participantes, se observaron cambios funcionales en áreas motoras y somatosensoriales en respuesta al entrenamiento. Además, el éxito en el entrenamiento se reflejó en una disminución del dolor percibido al finalizar la última sesión en las participantes con un rendimiento óptimo. Aunque en los estudios previos con pacientes con fibromialgia que aplicaron un protocolo de *neurofeedback* basado en *SMR* (Caro & Winter, 2011; Kayiran et al., 2010) también se obtuvo dicho efecto en cuanto al alivio del dolor, no se aportaron evidencias de cambios en la actividad somatomotora. En el presente estudio, se demostraron cambios plásticos funcionales motores y somatosensoriales, tanto a nivel de actividad eléctrica como metabólica.

El nivel de rendimiento en la tarea de *neurofeedback* que adquirieron las pacientes con fibromialgia del estudio 3 que respondieron bien al entrenamiento fue comparable al del obtenido por las participantes sanas del estudio 2 (75 %). Sin embargo, menos de la mitad de las pacientes obtuvieron dicho nivel óptimo. Este hecho puede ser explicado por los síntomas asociados y las alteraciones cognitivas asociadas a la fibromialgia (Galvez-Sánchez et al., 2018; Wu et al., 2018). De hecho, a través de los auto-informes sobre las características clínicas de las pacientes, las buenas respondedoras mostraron un menor impacto de la fibromialgia y del dolor, así como una mejor salud general percibida. Todo lo contrario que

las que respondieron de forma pobre al entrenamiento, que presentaron significativamente peores puntuaciones en cuanto al impacto de la enfermedad, el dolor y la salud percibida. Por tanto, es posible que un protocolo de neuromodulación basado en un entrenamiento en el que la concentración y motivación de los participantes es fundamental para su óptimo desarrollo (Neumann, 2003; Nijboer, 2010), no sea una buena aproximación para el manejo del dolor en aquellos pacientes con fibromialgia con mayor impacto de la enfermedad. Por otra parte, el bajo rendimiento de las pacientes también puede ser explicado por las diferencias existentes entre el protocolo de ambos estudios. Aunque el paradigma de *neurofeedback* basado en la modulación del *SMR* utilizado en los estudios 2 y 3 fue idéntico, existieron dos diferencias en el protocolo general. La primera fue la elección de la frecuencia y la localización cortical a entrenar. En el estudio 2, las participantes realizaron una primera sesión de cribado (*screening*) para localizar aquellos electrodos y aquellas frecuencias, dentro del *SMR* (alto alfa y bajo beta), que mayores diferencias mostraran entre la sincronización y desincronización del propio *SMR*. Seguidamente, se utilizaban las frecuencias y localizaciones obtenidas particulares para cada sujeto durante el entrenamiento en *neurofeedback*. Sin embargo, en el estudio 3 todas las pacientes con fibromialgia entrenaron las mismas localizaciones (electrodos centroparietales izquierdos) y el mismo ancho de frecuencias (12-15 Hz). Dicha localización y frecuencia son las más utilizadas en los protocolos de *neurofeedback* basado en el *SMR* (Gruzelier, 2014a). Esta falta de individualización puede haber sido crucial en el bajo rendimiento de algunas pacientes con fibromialgia. La segunda diferencia fue el lugar físico donde se realizaron las sesiones de *neurofeedback*. En el estudio 2, las participantes sanas realizaron el entrenamiento cómodamente sentadas en una silla mientras miraban a un monitor situado enfrente y en una habitación aislada de ruidos. Por el contrario, las pacientes con fibromialgia hicieron el entrenamiento tumbadas dentro del escáner de resonancia magnética, acompañadas de los molestos ruidos de la máquina. Si a ello se suma la incomodidad y el dolor que sienten las personas con fibromialgia al mantener una misma postura durante un lapso prolongado de tiempo, es posible que no fuera el mejor entorno para obtener resultados óptimos durante el entrenamiento.

Pese a las dificultades descritas, las pacientes con fibromialgia con buen rendimiento en la tarea mostraron una modulación del *SMR* comparable al de las participantes sanas del estudio 2. En ambos grupos de participantes, las diferencias entre la sincronización y la desincronización del *SMR* aumentaron significativamente al final del entrenamiento. Por tanto, los pacientes con fibromialgia son capaces de conseguir cambios plásticos en su actividad sensoriomotora sobre las cortezas motora y somatosensorial. Dicha modulación se tradujo en un alivio del dolor justo al finalizar la última sesión. En este sentido, es importante resaltar que los estudios existentes con pacientes con fibromialgia que conseguían mejoras en el manejo del dolor, se basaron en protocolos de 20 sesiones (Kayıran et al., 2010), entre 30 y 98 sesiones (Caro & Winter, 2011), o entre 16 y 80 sesiones (Mueller et al., 2001). En el presente estudio, seis sesiones fueron suficientes para obtener un alivio del dolor percibido al finalizar el entrenamiento en *neurofeedback*, aunque sólo se observó en la mitad de las participantes (las buenas respondedoras al entrenamiento).

Además, el entrenamiento en *neurofeedback* provocó cambios en la conectividad funcional de la corteza somatomotora tanto en reposo (estudio 2) como durante la ejecución de la tarea en sí (estudio 3). En este último caso, el presente trabajo es el primero en informar

de los cambios metabólicos asociados a un entrenamiento en *neurofeedback* mediante EEG durante la propia tarea neuromoduladora. En concreto, las pacientes con fibromialgia mostraron un aumento en la conectividad funcional entre las cortezas motora y somatosensorial en respuesta al *neurofeedback* sensoriomotor. Dado que se ha descrito en la literatura que la fibromialgia provoca la disminución de la conectividad funcional somatomotora (Cifre et al., 2012; Kim et al., 2015; Pujol et al., 2014), dicho resultado muestra el potencial de la modulación del *SMR* para revertir la neuroplasticidad maladaptativa en el dolor crónico.

Por otra parte, la literatura señala las grandes similitudes existentes entre los cambios plásticos maladaptativos en el SNC que se asocian a los fenómenos del envejecimiento, tanto cronológicos como patológicos, y del dolor crónico (Cruz-Almeida et al., 2019; Farrell, 2012). Incluso se ha considerado al dolor crónico como un proceso que provoca el “envejecimiento cerebral” debido a que los cambios estructurales observados se asemejan mucho a los descritos en el envejecimiento (Buckalew et al., 2010, 2013). Además, la red de regiones cerebrales relacionadas con el procesamiento del dolor están sujetas a cambios estructurales y funcionales debido al envejecimiento (Duke Han et al., 2013; Farrell, 2012). Por tanto, el envejecimiento y el dolor crónico son procesos que pueden retroalimentarse, como así lo indica la alta prevalencia de personas mayores con dolor crónico, siendo de más del 50% (Leadley et al., 2012; Patel et al., 2013). En este sentido, en el estudio 1 se observó un deterioro en la eficiencia de los mecanismos inhibitorios durante la evaluación cognitiva del procesamiento de estímulos sensoriales debido al envejecimiento. Sin embargo, dichas alteraciones no se presentaron en la fase temprana del procesamiento sensorial que corresponde a la codificación del estímulo. De forma contraria, el dolor crónico parece afectar al control inhibitorio somatosensorial tanto en fases atencionales y de memoria como en fases de codificación (Montoya et al., 2006). Cabe destacar que los participantes del estudio 1 eran personas mayores de 65 años, pero sin ningún tipo de dolor crónico. Por tanto, es posible que un *gating* sensorial conservado en fases tempranas sea un marcador de envejecimiento cronológico saludable. Además, las fuentes del deterioro inhibitorio del procesamiento somatosensorial debido al envejecimiento fueron, entre otras, el área motora (giro precentral) y somatosensorial (giro postcentral). Como se ha descrito en la introducción, las alteraciones estructurales y funcionales somatomotoras son comunes tanto en el envejecimiento (Brodoehl et al., 2013; Ferreira & Busatto, 2013) como en el dolor crónico (Cifre et al., 2012; Flodin et al., 2014). El entrenamiento de *neurofeedback* utilizado en la presente tesis fue capaz de provocar un aumento en la conectividad funcional entre el giro precentral y el postcentral, tanto en las participantes sanas (estudio 2) como en las pacientes con fibromialgia que respondieron bien al entrenamiento (estudio 3). Por tanto, un entrenamiento para la neuromodulación somatomotora con el objetivo de mejorar el control inhibitorio en el procesamiento somatosensorial en personas con dolor crónico, podría ser una intervención eficaz para revertir la neuroplasticidad maladaptativa en estos pacientes.

En definitiva, la presente tesis doctoral aporta nuevos datos sobre los correlatos neurales del deterioro de la inhibición somatosensorial en el envejecimiento y sobre la capacidad del *neurofeedback* para revertir los cambios plásticos somatosensoriales y motores asociados al dolor a través de la neuromodulación.

## 4.2. Limitaciones y líneas futuras

La presente tesis cuenta una serie de limitaciones generales. La más importante es el bajo número de participantes en los tres estudios, especialmente en los estudios 2 y 3. Por ello, todas las conclusiones extraídas del presente trabajo deben tomarse con precaución, sobre todo aquellas concernientes a los datos de *fMRI*. Los estudios de conectividad funcional, tanto en personas sanas como en pacientes con fibromialgia, fue exploratorio y sus resultados deben tenerse en cuenta como preliminares. Por otra parte, el sexo de los participantes en los tres estudios también limita la generalización de los resultados. En el estudio 1 hubo diferencias de sexo entre los grupos experimentales, aunque se obtuvieron los mismos resultados después de repetir los análisis controlando por dicha variable. Mientras que en los estudios 2 y 3, todas las participantes fueron mujeres. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existe una alta prevalencia de mujeres en comparación con los hombres en la fibromialgia (Clauw, 2014). Por último, el 25% de los participantes del estudio 1 y todas las participantes del estudio 3 tomaron medicación de forma regular durante su participación en los experimentos. En el caso del estudio 1, los resultados se repitieron cuando se eliminaron del análisis a los participantes con medicación. Asimismo, en el estudio 3, teniendo en cuenta que es muy difícil encontrar personas con fibromialgia que no tomen medicación, no hubo diferencias en los tipos de medicación utilizados entre grupos.

En cuanto a las futuras líneas de investigación, uno de los objetivos es el de conseguir aliviar el dolor percibido de forma sostenida en pacientes con fibromialgia mediante técnicas neuromoduladoras, mejorando el actual procedimiento del protocolo de *neurofeedback*. Por ejemplo, realizando el entrenamiento en la posición más cómoda posible específica para cada paciente, o incluso, utilizando un sistema portátil de registro de la señal EEG y de visualización del *feedback*, que permita llevar a cabo el *neurofeedback* en la propia vivienda de los participantes. De esta manera, se podrá aumentar el número de sesiones para intentar obtener los efectos clínicos deseados en el mayor número de participantes posible. Además, se podrá personalizar el entrenamiento con una sesión de *screening* que permita optimizar los resultados en la ejecución de la tarea. Por otra parte, sería de interés invitar a hombres con fibromialgia para que realicen el mismo protocolo, y así poder conocer potenciales efectos de sexo. Además, se explorarán otras opciones de neuromodulación, como la *tDCS*, con el objetivo de estimular eléctricamente la corteza somatosensorial de pacientes con fibromialgia para evaluar cambios en la respuesta sensitiva. Para ello, se utilizaría el paradigma de estimulación táctil por pares (estudio 1) y se exploraría el efecto de la *tDCS* en el *gating* somatosensorial en estos pacientes. Finalmente, otro objetivo es el de analizar la utilización del *neurofeedback* para mejorar el déficit de los mecanismos sensoriales inhibitorios en personas mayores y su relación con el dolor crónico en el envejecimiento. Y, además, explorar los posibles efectos beneficiosos de la neuromodulación sobre otras alteraciones funcionales del SNC que sean comunes al envejecimiento y el dolor crónico.

## 5. Conclusiones

1. El envejecimiento provocó una reducción en la eficacia de los mecanismos de control inhibitorio en respuesta a información somatosensorial repetitiva durante la fase de evaluación cognitiva, pero no durante la codificación temprana de los estímulos.
2. Un entrenamiento breve de *neurofeedback* basado en la auto-modulación del *SMR* en áreas motoras y somatosensoriales, permitió a las participantes sanas una mejor discriminación entre la sincronización y desincronización de dicho ritmo.
3. La modulación del *SMR* en personas sanas provocó un aumento de la conectividad funcional en reposo entre áreas somatomotoras.
4. Sólo aquellas pacientes con fibromialgia con menor impacto de la enfermedad a nivel de salud general y dolor percibido, fueron capaces de aprender a sincronizar y desincronizar su *SMR* mediante *neurofeedback*.
5. La modulación del *SMR* de estas pacientes se reflejó en una mayor conectividad funcional entre zonas somatomotoras durante el entrenamiento en *neurofeedback*.
6. Los cambios en la actividad electrofisiológica y metabólica en áreas motoras y somatosensoriales conseguidos por el *neurofeedback* sensoriomotor en personas con fibromialgia logró disminuir el dolor percibido al finalizar el entrenamiento.

## Referencias bibliográficas

- André-Obadia, N., Mertens, P., Lelekov-Boissard, T., Afif, A., Magnin, M., & Garcia-Larrea, L. (2014). Is Life better after motor cortex stimulation for pain control? Results at long-term and their prediction by preoperative rTMS. *Pain Physician*, *17*(1), 53–62.
- Andrew, R., Derry, S., Taylor, R. S., Straube, S., & Phillips, C. J. (2014). The Costs and Consequences of Adequately Managed Chronic Non-Cancer Pain and Chronic Neuropathic Pain. *Pain Practice*, *14*(1), 79–94. <https://doi.org/10.1111/papr.12050>
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2007). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*, *56*(5), 924–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R.-D., & Zubieta, J.-K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, *9*(4), 463–463. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
- Apkarian, A. V., Hashmi, J. A., & Baliki, M. N. (2011). Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain: *Pain*, *152*(Supplement), S49–S64. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.010>
- Arcos-Burgos, M., Lopera, F., Sepulveda-Falla, D., & Mastronardi, C. (2019). Neural Plasticity during Aging. *Neural Plasticity*, *2019*, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2019/6042132>
- Azmitia, E. C. (2007). Cajal and brain plasticity: Insights relevant to emerging concepts of mind. *Brain Research Reviews*, *55*(2), 395–405. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.01.010>
- Baker, K. S., Georgiou-Karistianis, N., Gibson, S. J., & Giummarra, M. J. (2017). Optimizing Cognitive Function in Persons With Chronic Pain: *The Clinical Journal of Pain*, *33*(5), 462–472. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000423>
- Bartzokis, G. (2004). Age-related myelin breakdown: A developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *25*(1), 5–18. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2003.03.001>
- Berlucchi, G., & Buchtel, H. A. (2009). Neuronal plasticity: Historical roots and evolution of meaning. *Experimental Brain Research*, *192*(3), 307–319. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1611-6>
- Bertoli, S., Smurzynski, J., & Probst, R. (2002). Temporal resolution in young and elderly subjects as measured by mismatch negativity and a psychoacoustic gap detection task. *Clinical Neurophysiology*, *113*(3), 396–406. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00013-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00013-5)
- Black, J. E., Kodish, I. M., Grossman, A. W., Klintsova, A. Y., Orlovskaya, D., Vostrikov, V., Uranova, N., & Greenough, W. T. (2004). Pathology of Layer V Pyramidal Neurons in the Prefrontal Cortex of Patients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *161*(4), 742–744. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.742>
- Blackwood, D. H., & Muir, W. J. (1990). Cognitive brain potentials and their application. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, *9*, 96–101.
- Blankertz, B., Sannelli, C., Halder, S., Hammer, E. M., Kübler, A., Müller, K.-R., Curio, G., & Dickhaus, T. (2010). Neurophysiological predictor of SMR-based BCI performance. *NeuroImage*, *51*(4), 1303–1309. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.022>

- Bolton, D. A. E., & Staines, W. R. (2012). Age-related loss in attention-based modulation of tactile stimuli at early stages of somatosensory processing. *Neuropsychologia*, *50*(7), 1502–1513. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.002>
- Boutros, N. N., & Belger, A. (1999). Midlatency evoked potentials attenuation and augmentation reflect different aspects of sensory gating. *Biological Psychiatry*, *45*(7), 917–922.
- Boutros, N. N., Reid, M. C., Petrakis, I., Campbell, D., Torello, M., & Krystal, J. (2000). Similarities in the Disturbances in Cortical Information Processing in Alcoholism and Aging: A Pilot Evoked Potential Study. *International Psychogeriatrics*, *12*(4), 513–525. <https://doi.org/10.1017/S1041610200006621>
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, *10*(4), 287–287. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Bremner, J. D., Elzinga, B., Schmahl, C., & Vermetten, E. (2007). Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. In *Progress in Brain Research* (Vol. 167, pp. 171–186). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)67012-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)67012-5)
- Brenner, C. A., Kieffaber, P. D., Clementz, B. A., Johannesen, J. K., Shekhar, A., O'Donnell, B. F., & Hetrick, W. P. (2009). Event-related potential abnormalities in schizophrenia: A failure to “gate in” salient information? *Schizophrenia Research*, *113*(2–3), 332–338. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.06.012>
- Brodoehl, S., Klingner, C., Stieglitz, K., & Witte, O. W. (2013). Age-related changes in the somatosensory processing of tactile stimulation—An fMRI study. *Behavioural Brain Research*, *238*, 259–264. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.038>
- Buckalew, N., Haut, M. W., Aizenstein, H., Morrow, L., Perera, S., Kuwabara, H., & Weiner, D. K. (2010). Differences in Brain Structure and Function in Older Adults with Self-Reported Disabling and Nondisabling Chronic Low Back Pain. *Pain Medicine*, *11*(8), 1183–1197. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00899.x>
- Buckalew, N., Haut, M. W., Aizenstein, H., Rosano, C., Edelman, K. D., Perera, S., Marrow, L., Tadic, S., Venkatraman, V., & Weiner, D. (2013). White Matter Hyperintensity Burden and Disability in Older Adults: Is Chronic Pain a Contributor? *PM&R*, *5*(6), 471–480. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2013.03.004>
- Burgmer, M., Pogatzki-Zahn, E., Gaubitz, M., Stüber, C., Wessoleck, E., Heuft, G., & Pfliederer, B. (2010). Fibromyalgia unique temporal brain activation during experimental pain: A controlled fMRI Study. *Journal of Neural Transmission*, *117*(1), 123–131. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0339-1>
- Burgmer, M., Pogatzki-Zahn, E., Gaubitz, M., Wessoleck, E., Heuft, G., & Pfliederer, B. (2009). Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *NeuroImage*, *44*(2), 502–508. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.008>
- Campos da Paz, V. K., Garcia, A., Campos da Paz Neto, A., & Tomaz, C. (2018). SMR Neurofeedback Training Facilitates Working Memory Performance in Healthy Older Adults: A Behavioral and EEG Study. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00321>
- Caro, X. J., & Winter, E. F. (2011). EEG Biofeedback Treatment Improves Certain Attention and Somatic Symptoms in Fibromyalgia: A Pilot Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *36*(3), 193–200. <https://doi.org/10.1007/s10484-011-9159-9>

- Cavazzana, A., Röhrborn, A., Garthus-Niegel, S., Larsson, M., Hummel, T., & Croy, I. (2018). Sensory-specific impairment among older people. An investigation using both sensory thresholds and subjective measures across the five senses. *PLOS ONE*, *13*(8), e0202969. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202969>
- Chein, J. M., & Schneider, W. (2005). Neuroimaging studies of practice-related change: FMRI and meta-analytic evidence of a domain-general control network for learning. *Cognitive Brain Research*, *25*(3), 607–623. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.08.013>
- Cheng, C.-H., Baillet, S., & Lin, Y.-Y. (2015). Region-specific reduction of auditory sensory gating in older adults. *Brain and Cognition*, *101*, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.10.004>
- Cheng, C.-H., Hsu, W.-Y., & Lin, Y.-Y. (2013). Effects of physiological aging on mismatch negativity: A meta-analysis. *International Journal of Psychophysiology*, *90*(2), 165–171. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.06.026>
- Cheng, C.-H., & Lin, Y.-Y. (2013). Aging-related decline in somatosensory inhibition of the human cerebral cortex. *Experimental Brain Research*, *226*(1), 145–152. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3420-9>
- Cifre, I., Sitges, C., Fraiman, D., Munoz, M. A., Balenzuela, P., Gonzalez-Roldan, A., Martinez-Jauand, M., Birbaumer, N., Chialvo, D. R., & Montoya, P. (2012). Disrupted Functional Connectivity of the Pain Network in Fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, *74*(1), 55–62. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182408f04>
- Cincotti, F., Mattia, D., Aloise, F., Bufalari, S., Schalk, G., Oriolo, G., Cherubini, A., Marciani, M. G., & Babiloni, F. (2008). Non-invasive brain–computer interface system: Towards its application as assistive technology. *Brain Research Bulletin*, *75*(6), 796–803. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.01.007>
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: A Clinical Review. *JAMA*, *311*(15), 1547. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>
- Cooper, R. J., Todd, J., McGill, K., & Michie, P. T. (2006). Auditory sensory memory and the aging brain: A mismatch negativity study. *Neurobiology of Aging*, *27*(5), 752–762. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.012>
- Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., Rumsey, J. M., Hicks, R., Cameron, J., Chen, D., Chen, W. G., Cohen, L. G., deCharms, C., Duffy, C. J., Eden, G. F., Fetz, E. E., Filart, R., Freund, M., Grant, S. J., ... Vinogradov, S. (2011). Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*, *134*(6), 1591–1609. <https://doi.org/10.1093/brain/awr039>
- Cromwell, H. C., Mears, R. P., Wan, L., & Boutros, N. N. (2008). Sensory gating: A translational effort from basic to clinical science. *Clinical EEG and Neuroscience*, *39*(2), 69–72.
- Cruz-Almeida, Y., Fillingim, R. B., Riley, J. L., Woods, A. J., Porges, E., Cohen, R., & Cole, J. (2019). Chronic pain is associated with a brain aging biomarker in community-dwelling older adults: *PAIN*, *160*(5), 1119–1130. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001491>
- Damoiseaux, J. S. (2017). Effects of aging on functional and structural brain connectivity. *NeuroImage*, *160*, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.077>
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, Ph., Stam, C. J., Smith, S. M., & Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain activity

- in the “default network” in normal aging. *Cerebral Cortex*, 18(8), 1856–1864. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>
- 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>
- Dépelteau, A., Racine-Hemmings, F., Lagueux, É., & Hudon, C. (2019). Chronic pain and frequent use of emergency department: A systematic review. *The American Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.158492>
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Diers, M. (2019). Neuroimaging the pain network – Implications for treatment. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 33(3), 101418. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.05.003>
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., & May, A. (2004). Changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427(6972), 311–312. <https://doi.org/10.1038/427311a>
- Draganski, B., & May, A. (2008). Training-induced structural changes in the adult human brain. *Behavioural Brain Research*, 192(1), 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.02.015>
- Duffau, H. (2017). A two-level model of interindividual anatomo-functional variability of the brain and its implications for neurosurgery. *Cortex*, 86, 303–313. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.12.009>
- Duke Han, S., Buchman, A. S., Arfanakis, K., Fleischman, D. A., & Bennett, D. A. (2013). Functional connectivity networks associated with chronic musculoskeletal pain in old age: Neuroimaging pain in old age. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(8), 858–867. <https://doi.org/10.1002/gps.3898>
- Egner, T., & Gruzelier, J. H. (2001). Learned self-regulation of EEG frequency components affects attention and event-related brain potentials in humans. *Neuroreport*, 12(18), 4155–4159.
- Egner, T., & Gruzelier, J. H. (2004). EEG Biofeedback of low beta band components: Frequency-specific effects on variables of attention and event-related brain potentials. *Clinical Neurophysiology*, 115(1), 131–139. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00353-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00353-5)
- Eller-Smith, O. C., Nicol, A. L., & Christianson, J. A. (2018). Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00035>
- Enriquez-Geppert, S., Huster, R. J., & Herrmann, C. S. (2017). EEG-Neurofeedback as a Tool to Modulate Cognition and Behavior: A Review Tutorial. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00051>
- Farrell, Green, & Aziz. (2019). The Use of Neuromodulation for Symptom Management. *Brain Sciences*, 9(9), 232. <https://doi.org/10.3390/brainsci9090232>
- Farrell, M. J. (2012). Age-Related Changes in the Structure and Function of Brain Regions Involved in Pain Processing. *Pain Medicine*, 13(suppl 2), S37–S43. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01287.x>
- Fauth, M., & Tetzlaff, C. (2016). Opposing Effects of Neuronal Activity on Structural Plasticity. *Frontiers in Neuroanatomy*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00075>

- Fenoglio, K. A. (2006). Neuroplasticity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Early in Life Requires Recurrent Recruitment of Stress-Regulating Brain Regions. *Journal of Neuroscience*, 26(9), 2434–2442. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4080-05.2006>
- Ferreira, L. K., & Busatto, G. F. (2013). Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(3), 384–400. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.017>
- Field, T., Diego, M., Hernandez-Reif, M., Dieter, J. N. I., Kumar, A. M., Schanberg, S., & Kuhn, C. (2008). Insulin and Insulin-Like Growth Factor-1 Increased in Preterm Neonates Following Massage Therapy: *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 29(6), 463–466. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181856d3b>
- Flodin, P., Martinsen, S., Löfgren, M., Bileviciute-Ljungar, I., Kosek, E., & Fransson, P. (2014). Fibromyalgia Is Associated with Decreased Connectivity Between Pain- and Sensorimotor Brain Areas. *Brain Connectivity*, 4(8), 587–594. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0274>
- Flor, H. (2014). Psychological pain interventions and neurophysiology: Implications for a mechanism-based approach. *American Psychologist*, 69(2), 188–196. <https://doi.org/10.1037/a0035254>
- Flor, H., Nikolajsen, L., & Staehelin Jensen, T. (2006). Phantom limb pain: A case of maladaptive CNS plasticity? *Nature Reviews Neuroscience*, 7(11), 873–881. <https://doi.org/10.1038/nrn1991>
- Flor, H., & Turk, D. C. (2011). *Chronic pain: An integrated biobehavioral approach*. IASP Press.
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 700–711. <https://doi.org/10.1038/nrn2201>
- Freedman, R., Adler, L. E., Gerhardt, G. A., Waldo, M., Baker, N., Rose, G. M., Drebing, C., Nagamoto, H., Bickford-Wimer, P., & Franks, R. (1987). Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(4), 669–678.
- 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>
- Galván, A. (2010). Neural plasticity of development and learning. *Human Brain Mapping*, 31(6), 879–890. <https://doi.org/10.1002/hbm.21029>
- Galvez-Sánchez, C. M., Reyes del Paso, G. A., & Duschek, S. (2018). Cognitive Impairments in Fibromyalgia Syndrome: Associations With Positive and Negative Affect, Alexithymia, Pain Catastrophizing and Self-Esteem. *Frontiers in Psychology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00377>
- Gazzaley, A., & D’Esposito, M. (2007). Top-Down Modulation and Normal Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1097(1), 67–83. <https://doi.org/10.1196/annals.1379.010>
- Gmehlin, D., Kreisel, S. H., Bachmann, S., Weisbrod, M., & Thomas, C. (2011). Age Effects on Preattentive and Early Attentive Auditory Processing of Redundant Stimuli: Is Sensory Gating Affected by Physiological Aging? *The Journals of Gerontology*

- Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 66A(10), 1043–1053.  
<https://doi.org/10.1093/gerona/blr067>
- Goldberg, I. I., Harel, M., & Malach, R. (2006). When the Brain Loses Its Self: Prefrontal Inactivation during Sensorimotor Processing. *Neuron*, 50(2), 329–339.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.03.015>
- Gracely, R. H. (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*, 127(4), 835–843. <https://doi.org/10.1093/brain/awh098>
- Gruzelier, J. H. (2014a). EEG-neurofeedback for optimising performance. I: A review of cognitive and affective outcome in healthy participants. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 44, 124–141.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.09.015>
- Gruzelier, J. H. (2014b). EEG-neurofeedback for optimising performance. III: A review of methodological and theoretical considerations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 44, 159–182. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.015>
- Harper, D. E., Schrepf, A., & Clauw, D. J. (2016). Pain Mechanisms and Centralized Pain in Temporomandibular Disorders. *Journal of Dental Research*, 95(10), 1102–1108.  
<https://doi.org/10.1177/0022034516657070>
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working Memory, Comprehension, and Aging: A Review and a New View. In *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 22, pp. 193–225). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60041-9](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60041-9)
- Hebb, D. O. (1950). *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. Erlbaum.
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind: A view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(2), 87–96.  
<https://doi.org/10.1038/nrn1323>
- Hedman, A. M., van Haren, N. E. M., Schnack, H. G., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2012). Human brain changes across the life span: A review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, 33(8), 1987–2002.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.21334>
- Heidari, F., Afshari, M., & Moosazadeh, M. (2017). Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 37(9), 1527–1539. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3725-2>
- Heine, L., Soddu, A., Gómez, F., Vanhauzenhuysse, A., Tshibanda, L., Thonnard, M., Charland-Verville, V., Kirsch, M., Laureys, S., & Demertzi, A. (2012). Resting State Networks and Consciousness. *Frontiers in Psychology*, 3.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00295>
- Huang, C.-C., Hsieh, W.-J., Lee, P.-L., Peng, L.-N., Liu, L.-K., Lee, W.-J., Huang, J.-K., Chen, L.-K., & Lin, C.-P. (2015). Age-Related Changes in Resting-State Networks of A Large Sample Size of Healthy Elderly. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 21(10), 817–825. <https://doi.org/10.1111/cns.12396>
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1965). Binocular Interaction in Striat Cortex of Kittens Reared with Artificial Squint. *Journal of Neurophysiology*, 28(6), 1041–1059.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1965.28.6.1041>
- Jarero-Basulto, J., Gasca-Martínez, Y., Rivera-Cervantes, M., Ureña-Guerrero, M., Feria-Velasco, A., & Beas-Zarate, C. (2018). Interactions Between Epilepsy and Plasticity. *Pharmaceuticals*, 11(1), 17. <https://doi.org/10.3390/ph11010017>

- Jensen, M. P., Day, M. A., & Miró, J. (2014). Neuromodulatory treatments for chronic pain: Efficacy and mechanisms. *Nature Reviews. Neurology*, *10*(3), 167–178. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.12>
- Jensen, M. P., Grierson, C., Tracy-Smith, V., Bacigalupi, S. C., & Othmer, S. (2007). Neurofeedback Treatment for Pain Associated with Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Journal of Neurotherapy*, *11*(1), 45–53. [https://doi.org/10.1300/J184v11n01\\_04](https://doi.org/10.1300/J184v11n01_04)
- Jensen, M. P., Hakimian, S., Sherlin, L. H., & Fregni, F. (2008). New Insights Into Neuromodulatory Approaches for the Treatment of Pain. *The Journal of Pain*, *9*(3), 193–199. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.11.003>
- Jensen, M. P., Sherlin, L. H., Hakimian, S., & Fregni, F. (2009). Neuromodulatory Approaches for Chronic Pain Management: Research Findings and Clinical Implications. *Journal of Neurotherapy*, *13*(4), 196–213. <https://doi.org/10.1080/10874200903334371>
- Jessen, F., Kucharski, C., Fries, T., Papassotiropoulos, A., Hoenig, K., Maier, W., & Heun, R. (2001). Sensory Gating Deficit Expressed by a Disturbed Suppression of the P50 Event-Related Potential in Patients With Alzheimer’s Disease. *American Journal of Psychiatry*, *158*(8), 1319–1321. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1319>
- Jin, Y., Xing, G., Li, G., Wang, A., Feng, S., Tang, Q., Liao, X., Guo, Z., McClure, M. A., & Mu, Q. (2015). High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Therapy For Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis. *Pain Physician*, *18*(6), E1029-1046.
- Kaas, J. H. (2001). Neural Plasticity. In *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences* (pp. 10542–10546). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-08-043076-7/03619-6>
- Kaas, J. H., Merzenich, M. M., & Killackey, H. P. (1983). The Reorganization of Somatosensory Cortex Following Peripheral Nerve Damage in Adult and Developing Mammals. *Annual Review of Neuroscience*, *6*(1), 325–356. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.06.030183.001545>
- Kaiser, M. (2007). Brain architecture: A design for natural computation. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, *365*(1861), 3033–3045. <https://doi.org/10.1098/rsta.2007.0007>
- Kami, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, *377*(6545), 155–158. <https://doi.org/10.1038/377155a0>
- Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., Rast, P., Hofer, S. M., Iverson, G. L., & Garcia-Barrera, M. A. (2018). The unity and diversity of executive functions: A systematic review and re-analysis of latent variable studies. *Psychological Bulletin*, *144*(11), 1147–1185. <https://doi.org/10.1037/bul0000160>
- Kayıran, S., Dursun, E., Dursun, N., Ermutlu, N., & Karamürsel, S. (2010). Neurofeedback Intervention in Fibromyalgia Syndrome; a Randomized, Controlled, Rater Blind Clinical Trial. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *35*(4), 293–302. <https://doi.org/10.1007/s10484-010-9135-9>
- Kelly, A. M. C., & Garavan, H. (2005). Human Functional Neuroimaging of Brain Changes Associated with Practice. *Cerebral Cortex*, *15*(8), 1089–1102. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi005>

- Kennedy, K. M., & Raz, N. (2015). Normal Aging of the Brain. In *Brain Mapping* (pp. 603–617). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00068-3>
- Kim, J., Loggia, M. L., Cahalan, C. M., Harris, R. E., Beissner, F., Garcia, R. G., Kim, H., Barbieri, R., Wasan, A. D., Edwards, R. R., & Napadow, V. (2015). The Somatosensory Link in Fibromyalgia: Functional Connectivity of the Primary Somatosensory Cortex Is Altered by Sustained Pain and Is Associated With Clinical/Autonomic Dysfunction. *Arthritis & Rheumatology*, *67*(5), 1395–1405. <https://doi.org/10.1002/art.39043>
- Kisley, M. A., Davalos, D. B., Engleman, L. L., Guinther, P. M., & Davis, H. P. (2005). Age-related change in neural processing of time-dependent stimulus features. *Cognitive Brain Research*, *25*(3), 913–925. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.09.014>
- Klein, M. M., Treister, R., Raij, T., Pascual-Leone, A., Park, L., Nurmikko, T., Lenz, F., Lefaucheur, J.-P., Lang, M., Hallett, M., Fox, M., Cudkowicz, M., Costello, A., Carr, D. B., Ayache, S. S., & Oaklander, A. L. (2015). Transcranial magnetic stimulation of the brain: Guidelines for pain treatment research. *PAIN*, *156*(9), 1601–1614. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000210>
- Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*, *2*(3), 145–156. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00321-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00321-1)
- Kolb, B., & Gibb, R. (2011). Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal De l'Academie Canadienne De Psychiatrie De L'enfant Et De L'adolescent*, *20*(4), 265–276.
- Kolb, B., Mychasiuk, R., Muhammad, A., & Gibb, R. (2013). Brain Plasticity in the Developing Brain. In *Progress in Brain Research* (Vol. 207, pp. 35–64). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63327-9.00005-9>
- Kolb, B., & Stewart, J. (1991). Sex-Related Differences in Dendritic Branching of Cells in the Prefrontal Cortex of Rats. *Journal of Neuroendocrinology*, *3*(1), 95–99. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1991.tb00245.x>
- Kravitz, H. M., Esty, M. L., Katz, R. S., & Fawcett, J. (2006). Treatment of Fibromyalgia Syndrome Using Low-Intensity Neurofeedback with the Flexyx Neurotherapy System: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Neurotherapy*, *10*(2–3), 41–58. [https://doi.org/10.1300/J184v10n02\\_03](https://doi.org/10.1300/J184v10n02_03)
- Laird, A. R., Fox, P. M., Eickhoff, S. B., Turner, J. A., Ray, K. L., McKay, D. R., Glahn, D. C., Beckmann, C. F., Smith, S. M., & Fox, P. T. (2011). Behavioral Interpretations of Intrinsic Connectivity Networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*(12), 4022–4037. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00077](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00077)
- Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain*, *10*(9), 895–926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
- Leadley, R. M., Armstrong, N., Lee, Y. C., Allen, A., & Kleijnen, J. (2012). Chronic Diseases in the European Union: The Prevalence and Health Cost Implications of Chronic Pain. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, *26*(4), 310–325. <https://doi.org/10.3109/15360288.2012.736933>
- Lefaucheur, J.-P. (2012). Neurophysiology of Cortical Stimulation. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 107, pp. 57–85). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404706-8.00005-X>

- Lefaucheur, J.-P. (2016). A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005–2016). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 46(6), 319–398. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2016.10.002>
- Lenz, M., Tegenthoff, M., Kohlhaas, K., Stude, P., Hoffken, O., Gatica Tossi, M. A., Kalisch, T., & Dinse, H. R. (2012). Increased Excitability of Somatosensory Cortex in Aged Humans is Associated with Impaired Tactile Acuity. *Journal of Neuroscience*, 32(5), 1811–1816. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2722-11.2012>
- Leung, B. M., Wiens, K. P., & Kaplan, B. J. (2011). Does prenatal micronutrient supplementation improve children’s mental development? A systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2393-11-12>
- Levy, R. M. (2014). The Evolving Definition of Neuromodulation: From the Editor-in-Chief. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 17(3), 207–210. <https://doi.org/10.1111/ner.12194>
- Lijffijt, M., Moeller, F. G., Boutros, N. N., Burroughs, S., Lane, S. D., Steinberg, J. L., & Swann, A. C. (2009). The Role of Age, Gender, Education, and Intelligence in P50, N100, and P200 Auditory Sensory Gating. *Journal of Psychophysiology*, 23(2), 52–62. <https://doi.org/10.1027/0269-8803.23.2.52>
- Luck, S. J., & Kappenman, E. S. (Eds.). (2013). *The Oxford handbook of event-related potential components*. Oxford University Press.
- Luco, J. V., & Aranda, L. C. (1964). An Electrical Correlate to the Process of Learning. Experiments in *Blatta orientalis*. *Nature*, 201(4926), 1330–1331. <https://doi.org/10.1038/2011330b0>
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(8), 4398–4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- Mayaud, L., Wu, H., Barthélemy, Q., Favennec, P., Delpierre, Y., Congedo, M., Dupeyron, A., & Ritz, M. (2019). Alpha-phase synchrony EEG training for multi-resistant chronic low back pain patients: An open-label pilot study. *European Spine Journal*, 28(11), 2487–2501. <https://doi.org/10.1007/s00586-019-06051-9>
- McCarberg, B., & Peppin, J. (2019). Pain Pathways and Nervous System Plasticity: Learning and Memory in Pain. *Pain Medicine*. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz017>
- Mendonca, M. E., Simis, M., Grecco, L. C., Battistella, L. R., Baptista, A. F., & Fregni, F. (2016). Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00068>
- Merskey, H., & Bogduk, N. (2011). *Classification of chronic pain. 2nd ed. (Revised)*. International Association for the Study of Pain.
- Mhalla, A., Baudic, S., de Andrade, D. C., Gautron, M., Perrot, S., Teixeira, M. J., Attal, N., & Bouhassira, D. (2011). Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia: *Pain*, 152(7), 1478–1485. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.034>
- Mills, S. E. E., Nicolson, K. P., & Smith, B. H. (2019). Chronic pain: A review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), e273–e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>

- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Moisset, X., Lanteri-Minet, M., & Fontaine, D. (2019). Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *Journal of Neural Transmission*. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02092-y>
- Montoya, P., Sitges, C., García-Herrera, M., Rodríguez-Cotes, A., Izquierdo, R., Truyols, M., & Collado, D. (2006). Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, *54*(6), 1995–2003. <https://doi.org/10.1002/art.21910>
- Mueller, H. H., Donaldson, C. C., Nelson, D. V., & Layman, M. (2001). Treatment of fibromyalgia incorporating EEG-Driven stimulation: A clinical outcomes study. *Journal of Clinical Psychology*, *57*(7), 933–952.
- Näätänen, R., & Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, *24*(4), 375–425.
- Nelson, D. V., Bennett, R. M., Barkhuizen, A., Sexton, G. J., Jones, K. D., Esty, M. L., Ochs, L., & Donaldson, C. C. S. (2010). Neurotherapy of Fibromyalgia? *Pain Medicine*, *11*(6), 912–919. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00862.x>
- Neumann, N. (2003). Predictors of successful self control during brain-computer communication. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*(8), 1117–1121. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.8.1117>
- Nguyen, L., Murphy, K., & Andrews, G. (2019). Cognitive and neural plasticity in old age: A systematic review of evidence from executive functions cognitive training. *Ageing Research Reviews*, *53*, 100912. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100912>
- Nicoll, R. A., Kauer, J. A., & Malenka, R. C. (1988). The current excitement in long term potentiation. *Neuron*, *1*(2), 97–103. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(88\)90193-6](https://doi.org/10.1016/0896-6273(88)90193-6)
- Nijboer. (2010). The influence of psychological state and motivation on brain-computer interface performance in patients with amyotrophic lateral sclerosis—A longitudinal study. *Frontiers in Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2010.00055>
- Nudo, R. J. (2013). Recovery after brain injury: Mechanisms and principles. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00887>
- Passard, A., Attal, N., Benadhira, R., Brasseur, L., Saba, G., Sichere, P., Perrot, S., Januel, D., & Bouhassira, D. (2007). Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*, *130*(10), 2661–2670. <https://doi.org/10.1093/brain/awm189>
- Patel, K. V., Guralnik, J. M., Dansie, E. J., & Turk, D. C. (2013). Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: Findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain*, *154*(12), 2649–2657. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.029>
- Pfurtscheller, G., & Aranibar, A. (1979). Evaluation of event-related desynchronization (ERD) preceding and following voluntary self-paced movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *46*(2), 138–146.
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *110*(11), 1842–1857.

- Pfurtscheller, G., & Neuper, C. (1997). Motor imagery activates primary sensorimotor area in humans. *Neuroscience Letters*, *239*(2–3), 65–68.
- Pfurtscheller, G., Neuper, C., Flotzinger, D., & Pregenzer, M. (1997). EEG-based discrimination between imagination of right and left hand movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *103*(6), 642–651.
- Polich, J. (2000). P300 as a clinical assay: Rationale, evaluation, and findings. *International Journal of Psychophysiology*, *38*(1), 3–19. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(00\)00127-6](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00127-6)
- Price, T. J., & Gold, M. S. (2018). From Mechanism to Cure: Renewing the Goal to Eliminate the Disease of Pain. *Pain Medicine*, *19*(8), 1525–1549. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx108>
- Pujol, J., Macià, D., Garcia-Fontanals, A., Blanco-Hinojo, L., López-Solà, M., Garcia-Blanco, S., Poca-Dias, V., Harrison, B. J., Contreras-Rodríguez, O., Monfort, J., Garcia-Fructuoso, F., & Deus, J. (2014). The contribution of sensory system functional connectivity reduction to clinical pain in fibromyalgia: *Pain*, *155*(8), 1492–1503. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.04.028>
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J. D. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676–1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
- Reuter-Lorenz, P. A., Festini, S. B., & Jantz, T. K. (2016). Executive Functions and Neurocognitive Aging. In *Handbook of the Psychology of Aging* (pp. 245–262). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411469-2.00013-3>
- Robinson, T. E., & Kolb, B. (2004). Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology*, *47*, 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.06.025>
- Salthouse, T. A. (2011). Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. *Psychological Bulletin*, *137*(5), 753–784. <https://doi.org/10.1037/a0023262>
- Schaechter, J. D. (2004). Motor rehabilitation and brain plasticity after hemiparetic stroke. *Progress in Neurobiology*, *73*(1), 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.04.001>
- Schaechter, J. D. (2006). Structural and functional plasticity in the somatosensory cortex of chronic stroke patients. *Brain*, *129*(10), 2722–2733. <https://doi.org/10.1093/brain/awl214>
- Shanechi, M. M. (2019). Brain–machine interfaces from motor to mood. *Nature Neuroscience*, *22*(10), 1554–1564. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0488-y>
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., & Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(31), 13040–13045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>
- Soler, M. D., Kumru, H., Pelayo, R., Vidal, J., Tormos, J. M., Fregni, F., Navarro, X., & Pascual-Leone, A. (2010). Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain*, *133*(9), 2565–2577. <https://doi.org/10.1093/brain/awq184>

- Stein, C., & Kopf, A. (2019). Pain therapy – Are there new options on the horizon? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 33(3), 101420. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.06.002>
- Strömmer, J. M., Pöldver, N., Waselius, T., Kirjavainen, V., Järveläinen, S., Björkstén, S., Tarkka, I. M., & Astikainen, P. (2017). Automatic auditory and somatosensory brain responses in relation to cognitive abilities and physical fitness in older adults. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14139-9>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012). Aging and functional brain networks. *Molecular Psychiatry*, 17(5), 549–558. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.81>
- Tracey, I. (2005). Nociceptive processing in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(4), 478–487. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.06.010>
- Tracey, I. (2008). Imaging pain. *British Journal of Anaesthesia*, 101(1), 32–39. <https://doi.org/10.1093/bja/aen102>
- Treede, R.-D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. P. (1999). The cortical representation of pain: *Pain*, 79(2), 105–111. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00184-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00184-5)
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., ... Wang, S.-J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11: *PAIN*, 1. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000160>
- Trouvin, A.-P., & Perrot, S. (2019). New concepts of pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 33(3), 101415. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.04.007>
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. (2019). *World population prospects Highlights, 2019 revision Highlights, 2019 revision*.
- Valle, A., Roizenblatt, S., Botte, S., Zaghi, S., Riberto, M., Tufik, S., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2009). Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: Results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of Pain Management*, 2(3), 353–361.
- Värkuti, B., Guan, C., Pan, Y., Phua, K. S., Ang, K. K., Kuah, C. W. K., Chua, K., Ang, B. T., Birbaumer, N., & Sitaram, R. (2013). Resting State Changes in Functional Connectivity Correlate With Movement Recovery for BCI and Robot-Assisted Upper-Extremity Training After Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(1), 53–62. <https://doi.org/10.1177/1545968312445910>
- Volkow, N. D., & McLellan, A. T. (2016). Opioid Abuse in Chronic Pain—Misconceptions and Mitigation Strategies. *New England Journal of Medicine*, 374(13), 1253–1263. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1507771>
- von Bernardi, R., Eugénin, J., & Müller, K. J. (Eds.). (2017). *The Plastic Brain* (Vol. 1015). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-62817-2>
- Vowles, K. E., McEntee, M. L., Julnes, P. S., Frohe, T., Ney, J. P., & van der Goes, D. N. (2015). Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: A systematic review and data synthesis. *PAIN*, 156(4), 569–576. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.fl>
- Vučković, A., Altaleb, M. K. H., Fraser, M., McGeady, C., & Purcell, M. (2019). EEG Correlates of Self-Managed Neurofeedback Treatment of Central Neuropathic Pain in Chronic Spinal Cord Injury. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00762>

- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Eilertsen, D. E., Quinn, B. T., Salat, D., Makris, N., & Fischl, B. (2005). Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiology of Aging*, *26*(9), 1261–1270. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.020>
- Ward, N. S. (2005). Neural plasticity and recovery of function. In *Progress in Brain Research* (Vol. 150, pp. 527–535). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)50036-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)50036-0)
- Weinstock, M. (2008). The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(6), 1073–1086. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.002>
- Wolfe, F., Brähler, E., Hinz, A., & Häuser, W. (2013). Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: Results from a survey of the general population. *Arthritis Care & Research*, *65*(5), 777–785. <https://doi.org/10.1002/acr.21931>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., Mease, P. J., Russell, A. S., Russell, I. J., & Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *46*(3), 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., Winfield, J. B., & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*, *62*(5), 600–610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>
- Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., & Russell, I. J. (1995). Aspects of fibromyalgia in the general population: Sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *The Journal of Rheumatology*, *22*(1), 151–156.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A. G., Farber, S. J., Fiechtner, J. J., Michael Franklin, C., Gatter, R. A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A. S., Masi, A. T., ... Sheon, R. P. (1990). The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, *33*(2), 160–172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>
- Woolf, C. J. (1989). Recent Advances in the Pathophysiology of Acute Pain. *British Journal of Anaesthesia*, *63*(2), 139–146. <https://doi.org/10.1093/bja/63.2.139>
- Wu, Y.-L., Huang, C.-J., Fang, S.-C., Ko, L.-H., & Tsai, P.-S. (2018). Cognitive Impairment in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Case–Control Studies. *Psychosomatic Medicine*, *80*(5), 432–438. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000575>
- Yang, S., & Chang, M. C. (2019). Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(13), 3130. <https://doi.org/10.3390/ijms20133130>
- Zatorre, R. J., Chen, J. L., & Penhune, V. B. (2007). When the brain plays music: Auditory–motor interactions in music perception and production. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(7), 547–558. <https://doi.org/10.1038/nrn2152>