

UNED

Escuela
Internacional
de Doctorado

EIDUNED



*Efecto de la sincronización de las oscilaciones
neuronales mediante los tonos binaurales en la
memoria, atención, ansiedad y percepción del
dolor*

TESIS DOCTORAL

MIGUEL GARCÍA ARGIBAY

MÁSTER OFICIAL EN TERAPIAS PSICOLÓGICAS DE TERCERA GENERACIÓN (UNIVERSIDAD
INTERNACIONAL DE VALENCIA)
GRADUADO EN PSICOLOGÍA (UNED)

PROGRAMA DE DOCTORADO EN PSICOLOGÍA DE LA SALUD

JOSÉ MANUEL REALES AVILÉS

MIGUEL ÁNGEL SANTED GERMÁN

MADRID, ESPAÑA

MAYO 2018

*Efecto de la sincronización de las oscilaciones
neuronales mediante los tonos binaurales en la
memoria, atención, ansiedad y percepción del
dolor*

TESIS DOCTORAL

MIGUEL GARCÍA ARGIBAY

MÁSTER OFICIAL EN TERAPIAS PSICOLÓGICAS DE TERCERA GENERACIÓN (UNIVERSIDAD
INTERNACIONAL DE VALENCIA)

GRADUADO EN PSICOLOGÍA (UNED)

PROGRAMA DE DOCTORADO EN PSICOLOGÍA DE LA SALUD

JOSÉ MANUEL REALES AVILÉS

MIGUEL ÁNGEL SANTED GERMÁN

MADRID, ESPAÑA

MAYO 2018

Índice

LISTADO DE FIGURAS	vii
LISTADO DE TABLAS	viii
1 LA NECESIDAD DE SUPERACIÓN	1
2 POTENCIACIÓN COGNITIVA	6
2.1 Métodos pasivos	8
2.1.1 Aprendizaje durante el sueño	8
2.1.2 Nootrópicos	9
2.2 Métodos activos	13
2.2.1 Método Loci	13
2.2.2 Estrategias cognitivas	14
3 OSCILACIONES NEURONALES	20
3.1 Tipos de oscilaciones	25
3.1.1 Ondas delta	25
3.1.2 Ondas theta	27
3.1.3 Ondas alfa	29
3.1.4 Ondas beta	32
3.1.5 Ondas gamma	35
3.2 Implicaciones de las oscilaciones neuronales	37
3.2.1 Coordinación motora	37
3.2.2 Relación entre las oscilaciones neuronales y algunas patologías . . .	38
3.2.3 El papel de las oscilaciones neuronales en la memoria	40
3.2.4 Implicaciones de las ondas cerebrales con el sueño y la conciencia .	42
4 TONOS BINAURALES	46
4.1 Historia de los tonos binaurales	46

4.2	Funcionamiento de los tonos binaurales y el <i>entrainment</i>	48
4.3	Seguridad de los tonos binaurales	61
4.4	Efectos psicológicos y fisiológicos de los tonos binaurales	62
4.4.1	Cognición	62
4.4.2	Ansiedad y analgesia	78
4.4.3	Creatividad	88
4.4.4	Otros usos	90
5	OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE LA TESIS DOCTORAL	96
5.1	Objetivo general	96
5.2	Objetivos específicos	97
5.3	Hipótesis	97
6	EFFICACY OF BINAURAL AUDITORY BEATS IN COGNITION, ANXIETY, AND PAIN PERCEPTION: A META-ANALYSIS	99
6.1	Abstract	100
6.2	Introduction	101
6.3	Method	104
6.3.1	Literature search and selection criteria	104
6.3.2	Data extraction	106
6.3.3	Effect size calculation	106
6.3.4	Quality Assessment	107
6.3.5	Statistical analysis	109
6.3.6	Study descriptions	111
6.4	Results	114
6.4.1	Publication bias	117
6.4.2	Homogeneity	118
6.4.3	<i>P</i> -curve and <i>p</i> -uniform	120
6.4.4	Fail-safe	123
6.4.5	Meta-regression	123
6.5	Discussion	126
7	BINAURAL AUDITORY BEATS AFFECT LONG-TERM MEMORY	131
7.1	Abstract	132
7.2	Introduction	133
7.3	Method	140
7.3.1	Participants	140
7.3.2	Materials	141
7.3.3	Procedure	142

ÍNDICE

7.3.4	Data analysis	144
7.4	Results	145
7.4.1	Free recall	146
7.4.2	Recognition	148
7.4.3	Conditional probability	149
7.5	Discussion	150
7.6	Conclusions	158
8	CONCLUSIONES FINALES	159
9	REFERENCIAS	163
A	ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	241
B	LISTAS DE PALABRAS ESTUDIADAS	245
C	GENERACIÓN DE LOS TONOS BINAURALES	247
	GLOSARIO	254

Listado de figuras

CAPÍTULO 3	20
3.0.1 Ejemplo de un registro EEG continuo.	22
3.0.2 Forma, frecuencia, amplitud y potencia espectral de las distintas ondas cerebrales.	24
CAPÍTULO 4	46
4.2.1 Funcionamiento de la integración binaural	50
4.2.2 Áreas cerebrales implicadas en el procesamiento de los tonos binaurales	51
4.2.3 Diferencias en las frecuencias de percepción de los tonos binaurales en base al género del sujeto	53
4.4.1 Diferencias entre la exposición binaural beta y theta en el número de detecciones correctas y falsas alarmas en la tarea de reconocimiento	63
4.4.2 Precisión obtenida en la tarea dual N-back en las condiciones de estimulación binaural beta, tono puro y sin ningún sonido	70
4.4.3 Cambios en el estado de ánimo y ansiedad tras la exposición a tonos binaurales theta	75
4.4.4 Puntuaciones en ansiedad obtenidas por el grupo expuesto a tonos binaurales theta y el grupo de control	83
4.4.5 Media de los tiempos de reacción tras la exposición gamma	95
CAPÍTULO 6	99
6.3.1 Flow chart of literature search in the meta-analysis	105
6.4.1 Plot of four outlier diagnostic statistics.	116
6.4.2 Comparison of the effect sizes	117
6.4.3 Funnel plot with pseudo 95% CI of the estimated effect sizes.	118
6.4.4 Normal quantile plot for the effect sizes	119

LISTADO DE FIGURAS

6.4.5 Galbraith radial plot	120
6.4.6 Forest plots of effect size estimates	121
6.4.7 P-curve analysis	122
6.4.8 Boxplot of the of exposure time, frequency, moment of exposure, and masking variables	125
CAPÍTULO 7	131
7.3.1 Flow diagram illustrating the experimental procedure	143
7.4.1 Boxplot of the different dependent variables for each condition	151
APÉNDICE	241
C.o.1 Análisis de frecuencia lineal de los diferentes estímulos auditivos	249
C.o.2 Diferencia de fase cíclica del tono binaural beta	250
C.o.3 Análisis de fase de los tonos binaurales	250

Listado de tablas

CAPÍTULO 4	46
4.4.1 Diferencias en la cantidad de fentanila necesaria con y sin estimulación binaural	80
4.4.2 Puntuaciones en las medidas psicológicas y fisiológicas tras la exposición binaural	84
CAPÍTULO 6	99
6.3.2 Datos cuantitativos de cada estudio en el metaanálisis	108
6.3.3 Datos cualitativos de cada estudio en el metaanálisis	115
6.4.1 Resultados de la metaregresión de efectos mixtos	124
CAPÍTULO 7	131
7.4.1 Resultados obtenidos en las pruebas de recuerdo libre, reconocimiento y el recuerdo condicionado	146
APÉNDICE	241
A.o.1 Acrónimos y abreviaturas	242
B.o.1 Lista de palabras utilizadas para la generación de las listas a estudiar	246

PARA MIS PADRES.

Agradecimientos



N PRIMER LUGAR, agradecer a mis padres por el apoyo incondicional demostrado durante los estudios, sin ellos verdaderamente no hubiese sido posible; siempre estaré más que agradecido. En segundo lugar, y como no podía ser de otra forma, tengo que expresar un gran agradecimiento al Dr. *José Manuel Reales Avilés*, director de esta tesis doctoral, por su implicación, perseverancia, infinita paciencia, motivación e innumerables aportaciones y consejos que me han guiado de la mejor forma posible en lo que en un principio parecía un vuelo con turbulencias para después convertirse en una travesía perfecta en primera clase. Sin él no hubiese sido posible la calidad conseguida, no me imagino la posibilidad de haber tenido un director de tesis mejor. Ha sido una experiencia increíblemente enriquecedora que me ha formado y ayudado a adquirir una identidad como investigador independiente. Por otro lado, también quiero agradecer toda la ayuda, confianza y apoyo recibido por el Dr. *Miguel Ángel Santed Germán*, co-director de esta tesis, además de sus valiosas y minuciosas aportaciones. Ambos han sido dos pilares básicos para la consecución de esta tesis doctoral.

También agradecer a la dirección, psicóloga, profesorado y alumnos del colegio Padre Míguez Calasancias (Vigo) por su colaboración, así como a todas las demás personas que han participado adicionalmente en las pruebas de memoria. Sin cada uno de vosotros no hubiese sido posible realizar el estudio experimental. Por último, quisiera agradecer al Dr. *Gilles Gignac*, profesor en la Universidad de *Western Australia* por sus enseñanzas complementarias en estadística y ayuda desinteresada. Es una suerte que existan profesionales como él que dedican su tiempo a ayudar a cualquier persona que necesite apoyo.

A todos y cada uno de vosotros, gracias.



"Simplicity is the ultimate sophistication."

—Leonardo da Vinci

1

La necesidad de superación



Desde la antigüedad, el ser humano además de intentar preservar las facultades que posee, intenta ampliarlas. Del mismo modo que la tecnología y la ciencia progresan, en parte para aportarnos avances de mayor utilidad y eficiencia, ocurre lo mismo con nosotros mismos, y es que intentamos siempre mejorar en todos los

aspectos, como, por ejemplo, retrasar el envejecimiento físico, prolongar la vida y mejorar su calidad, curar y prevenir enfermedades. No obstante, en este proceso de mejora en ocasiones se ha llegado a un punto en el que, para conseguir cánones de belleza imposibles, algunas personas mutilan su cuerpo por medio de la cirugía plástica o dietas restrictivas perjudiciales, inyectan fármacos para estar bronceados todo el año, medicamentos con conocida toxicidad para la supresión del hambre y la quema de grasas (McVeigh, Evans-Brown y Bellis, 2012), lo cual, aunque no aporta ningún tipo de beneficio evolutivo, se ha extendido en nuestra sociedad causando más problemas que beneficios.

Dejando de lado los fines estéticos, también podemos ver cómo se intenta mejorar el rendimiento de nuestro cuerpo y por supuesto, el rendimiento cognitivo, ampliando, mejorando o estimulando dichas capacidades. Los hechos nos sugieren que es una característica inherente en el ser humano este afán de superación, competitividad y supervivencia con los demás y forma parte de todos nosotros, la cual se ve potenciada por una sociedad que nos impone una necesidad de destacar y triunfar. Desde pequeño se premia y elogia a los mejores y se castiga y minusvalora a los peores, convirtiéndose en un adictivo reforzador. Ser el mejor se encuentra profundamente arraigado en nuestra cultura, al fin y al cabo, ¿a quién no le gusta ser bueno y tener éxito o reconocimiento? Esta jerarquía de competencia tiene un valor y utilidad enorme en nuestra sociedad, ya que nos permite identificar a las personas competentes, premiarlas y aumentar la motivación para ser un miembro útil en la sociedad (el lector interesado puede consultar Peterson, 1999).

Retrocediendo en la historia, podemos observar intentos para potenciar las capacidades físicas. Ya en 1940 durante la Segunda Guerra Mundial se utilizaban drogas como la

metanfetamina en los soldados de tierra, mar y aire para reducir la fatiga y que, además, también se observó un uso extendido de las anfetaminas durante la guerra entre Japón, Gran Bretaña y Estados Unidos (Metzner, 2004). Por otro lado, podemos ver también un uso generalizado de sustancias dopantes en los deportes, por ejemplo, en los juegos olímpicos de Montreal, 1976 y Moscú, 1980, en los cuales los alemanes administraron a sus atletas Turinabol (clorodehidrometiltestosterona; Harding, 2005), un derivado de la testosterona con el cual se aumenta la masa muscular, la fuerza, la recuperación y el rendimiento deportivo otorgando una ventaja significativa con respecto a los demás deportistas. Aunque en la actualidad cualquier sustancia que aumente artificialmente el rendimiento deportivo en las competiciones está prohibida y penada, podemos encontrar a menudo casos de descalificación por la ingesta de ellas.

Sin embargo, no todos los avances en medicina y tecnología se han utilizado con fines moralmente cuestionables, sino que generalmente se utilizan para un bien común y sus posibilidades son revolucionarias. Por ejemplo, el sistema CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas) ha sido utilizado como una herramienta para la modificación genética alterando la expresión genética, ya sea añadiendo o eliminando secuencias genéticas (Mali, Esvelt y Church, 2013). Esta increíble herramienta se ha utilizado para tratar y eliminar enfermedades como por ejemplo, la leucemia (Reardon, 2015), restaurar la visión de ratas adultas con un defecto genético (Suzuki et al., 2016) y, quizá en un futuro, curar el VIH (Hultquist et al., 2016; Kaminski et al., 2016). No sería raro que en un futuro se plantee utilizar esta tecnología para añadir o modificar los genes que determinan una inteligencia superior, y es que, actualmente se está investigando en varios estudios cuáles son estos genes en 20.000 personas con un cociente intelectual superior a

150 en un proyecto conocido como *Cognitive Genomics Project* (Chang et al., 2017). Nuestro conocimiento sobre los efectos de genes específicos está aumentando rápidamente a medida que avanza el progreso en los estudios de asociación del genoma completo (*Genome-Wide Association Study*, GWAS) aportándonos una mayor comprensión sobre el papel de estos genes. Muy recientemente se encontraron 336 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que correlacionaron significativamente con el cociente intelectual. Estos 336 SNPs implicaron a 22 genes diferentes, todos ellos correlacionados con la inteligencia. Por ejemplo, uno de los genes ayuda a regular el crecimiento neuronal, mientras que otro se asocia con malformación cerebral y discapacidad intelectual. Los investigadores también buscaron correlaciones entre el nivel de educación y los SNPs, ya que se sabe que el nivel de educación está fuertemente correlacionado con la inteligencia. Estos resultados mostraron que los SNPs se correlacionaron con la educación en un 99 %, al igual que lo hicieron con la inteligencia (Sniekers et al., 2017).

Otra tecnología revolucionaria que está siendo estudiada en la actualidad, son los implantes cerebrales que recientemente, gracias a esta tecnología, han restaurado la movilidad a un hombre tetrapléjico por medio de una interfaz cerebro-ordenador y estimulación eléctrica funcional a través del pensamiento, descodificando y traduciendo el pensamiento en movimiento (Ajiboye et al., 2017). Aunque esta tecnología todavía está en desarrollo, parece que poco a poco se va consiguiendo una comunicación entre el cerebro y los ordenadores. De hecho, recientemente se ha creado la primera empresa que intenta implementar la inteligencia artificial en el cerebro humano (Statt, 2017). Este hecho podría marcar un hito en el desarrollo cognitivo del ser humano, ya que implicaría un salto enorme en la capacidad cognitiva. Conseguir una comunicación entre el cerebro y un ordenador podría incrementar de una

forma inimaginable nuestras capacidades intelectuales.

Como podemos ver, la ciencia y la tecnología avanzan a pasos vertiginosos y con ello aparecen nuevas posibilidades que anteriormente pertenecían a la ciencia ficción. Todas ellas nos llevan a superar limitaciones, enfermedades, desigualdades (aunque en ocasiones, las crean, ya que no todo el mundo puede acceder a ellas) y naturalmente, potenciar y expandir nuestras capacidades intelectuales.

"Don't sacrifice who you could be for who you are."

—Jordan B. Peterson

2

Potenciación cognitiva



A inteligencia es definida como una capacidad mental general que involucra la capacidad de razonar, planificar, resolver problemas, pensar abstractamente, comprender ideas complejas y aprender rápidamente de la experiencia.

Ésta ha sido motivo de investigación y polémica desde hace más de 100 años. Es evidente porqué se quiere aumentar, ya que la inteligencia, medida a través del cociente intelectual

(CI), es un predictor muy potente de la capacidad de aprendizaje y se traduce en éxito académico y vocacional (Gottfredson, 2003). Haider (2016) señala que las personas que tienen un CI de 70 muestran un aprendizaje lento y requieren una enseñanza paso a paso, con instrucción individual. Para estas personas, aprender un material que presenta complejidad es bastante difícil o no es posible. Por otro lado, las personas con un CI alrededor de 80–90 todavía requieren instrucción individual muy explícita y estructurada. A la hora de aprender material escrito, un CI de al menos 100 es generalmente necesario, y el aprendizaje a nivel universitario por lo general es más efectivo con 115 o más. Un CI superior a 130 suele significar que se puede aprender un material más abstracto con relativa rapidez y a menudo independientemente. Además del éxito académico, el CI también predice el desempeño laboral, fundamentalmente en trabajos en donde se necesita cierta habilidad (Schmidt y Hunter, 1998, 2004). La estadística es clara y rotunda respecto a las implicaciones de un CI bajo (75–90). Por ejemplo, la probabilidad de dejar el bachillerato es 133 veces mayor cuando se posee un CI bajo, 10 veces más probable de que reciban pensiones de subsistencia, 7,5 veces más probable de ir a prisión y 6,2 veces mayor de vivir en la pobreza en comparación con las personas con un CI medio (Haier, 2016). Curiosamente parece que también el CI predice los accidentes de tráfico. La tasa de mortalidad por accidentes de tráfico es de 51 por cada 10.000 conductores en personas con un CI alto, pero en personas con un CI bajo, esto casi se triplica alrededor de 147 (Gottfredson, 2003). Por tanto, podemos ver que la inteligencia es fundamental para poder solucionar los problemas que inevitablemente surgen en la vida y en donde puntuaciones más elevadas correlacionan positivamente con una gran cantidad de aspectos deseables. Es por ello que también se han investigado y desarrollado métodos para potenciar la inteligencia. A continuación, realizamos una revisión de los métodos planteados

en la literatura científica y sus resultados.

2.1 MÉTODOS PASIVOS

Los métodos pasivos se refieren al método por el cual el sujeto no recibe ninguna instrucción o entrenamiento previo para producir los efectos deseados. De esta manera, el sujeto es un agente pasivo de los efectos cognitivos mediados por el uso de estos métodos. Entre los diferentes métodos pasivos cabe mencionar el uso de sustancias exógenas que muestran propiedades nootrópicas y el aprendizaje durante el sueño.

2.1.1 APRENDIZAJE DURANTE EL SUEÑO

En la literatura científica podemos encontrar estudios en los que se intentó potenciar el aprendizaje por otras vías, como por ejemplo, intentar que los sujetos memoricen información mientras duermen. Emmons y Simon (1956) presentaron una lista de palabras monosilábicas mientras se producía actividad alfa durante el sueño con el fin de posteriormente, una vez despierto, evaluar si estas palabras serían recordadas. Los resultados hallados no mostraron que existiesen diferencias en cuanto al aprendizaje con respecto al grupo de control, el cual no fue expuesto a ninguna palabra durante el sueño. De esta manera podemos hipotetizar que no es posible aprender algo nuevo con cierta complejidad sin que el material sea atendido y procesado. No obstante, en tareas más simples sí se ha observado un efecto de aprendizaje durante la fase de sueño. En concreto, se ha demostrado que es posible realizar en cierta medida un condicionamiento clásico mientras dormimos, pero solamente una asociación muy sencilla (Arzi et al., 2012).

2.1.2 NOOTRÓPICOS

De forma análoga, al igual que el aumento del rendimiento en el deporte, también se han investigado métodos para mejorar nuestras capacidades cognitivas, como pueden ser la atención y la memoria. Uno de los métodos que se han empleado para mejorar las funciones cognitivas es la utilización de sustancias exógenas. Estas sustancias pueden ser sintéticas, como es el caso del piracetam, o naturales, que podemos encontrar en la naturaleza en ciertas hierbas, como por ejemplo, el Ginkgo biloba o el Ginseng, los cuales exhiben propiedades nootrópicas. El término nootrópico —*Noos* significa mente y *trophein* quiere decir adelante— se utiliza para referirse a unas sustancias psicotrópicas que intervienen específicamente en el cerebro por acción selectiva y directa (Giurgea y Salama, 1977).

Giurgea y Salama (1977) definen los nootrópicos como sustancias que poseen las siguientes características:

- Mejora del aprendizaje, así como de la resistencia a los agentes que tienden a perjudicar lo aprendido.
- Facilitación del flujo interhemisférico.
- Mejora parcial de la resistencia general del cerebro y en general a los daños físicos y químicos.
- Aumento en la eficacia de los mecanismos de control tónico cortico-subcortical.
- Mostrar las características anteriores de forma selectiva.
- Ausencia de los usuales efectos negativos farmacológicos de los psicotrópicos.

Estas sustancias son conocidas por mejorar la capacidad de atención y alerta, facilitar el aprendizaje y la memorización, la inteligencia, la motivación y la concentración (Lanni et al., 2008). Uno de los mecanismos de acción de los nootrópicos es la modulación de las funciones de los reguladores de los sistemas colinérgicos o glutaminérgicos (Moriguchi et al., 2007; Zhao, Kuryatov, Lindstrom, Yeh y Narahashi, 2001). Por otro lado, otro de los mecanismos de acción es que actúan como vasodilatadores en el cerebro (Dartigues et al., 2007) al mismo tiempo que proporcionan nutrientes, mayor energía y flujo de oxígeno (Kessler et al., 2000). Los nootrópicos se pueden utilizar para tratar déficits cognitivos como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, amnesia y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Aksu, Gültekin, İnan y Baysal, 1998; Barten y Albright, 2008; Bowie y Harvey, 2006; Martin, Moreau y Jenck, 1995; Reddy, Kumar y Yadav, 2012; Rogers y Panegyres, 2007; Wilsher et al., 1987; Wilens y Decker, 2007).

Entre los nootrópicos más conocidos, podemos mencionar el piracetam (*2-oxo-1-pyrrolidine acetamide*), el cual ha sido uno de los primeros nootrópicos desarrollados dentro de la familia de los *racetam*. Su similitud con respecto al GABA (ácido gamma-aminobutírico) sugiere que el piracetam tiene una acción mimética del GABA (Wischer, Paulus, Sommer y Tergau, 2001) y es conocido por modular las funciones cerebrales mediante la mejora directa en los procesos cognitivos como el aprendizaje, la memoria, la atención y la conciencia (Dimond y Brouwers, 1976; Rao et al., 2013; Waegemans et al., 2002; Winblad, 2005). Diversos estudios nos muestran que tras dos semanas de administración de 4,8 g/día se observó un aumento significativo del recuerdo verbal inmediato y demorado, además de un aumento del flujo sanguíneo cerebral (Bartus et al., 1981; Dimond y Brouwers, 1976; Kessler et al., 2000; Mindus et al., 1976; Müller, Eckert y Eckert, 1999; Scheuer et al., 1999; Vernon y Sorkin,

1991). Este efecto en la memoria lo hace muy útil para restaurar el rendimiento cognitivo en encefalopatías de diferente etiología como pudieran ser el trauma craneal, la inflamación, el accidente cerebrovascular y complicaciones isquémicas tras una cirugía *bypass* (Malykh y Sadaie, 2010) y en diferentes tipos de amnesia. El piracetam interactúa con los receptores diana en el cerebro y modula los procesos excitatorios y/o inhibitorios de los neurotransmisores, neurohormonas y/o señales postsinápticas. Se ha sugerido que el piracetam tiene un papel en el metabolismo energético, incluyendo un aumento en la utilización de oxígeno en el cerebro y la permeabilidad de las membranas celulares y mitocondriales a los intermediarios del ciclo de Krebs (Grau, Montero y Balasch, 1987; Nickolson y Wolthuis, 1976).

Dentro de la misma familia de los racetams, encontramos otros nootrópicos derivados del piracetam que comparten sus beneficios como pueden ser: pramiracetam, aniracetam, oxiracetam y suniracetam, que al fin y al cabo son derivados del pionero piracetam y que comparten un anillo de cinco carbonos *oxo-pirrodilona* aunque con la diferencia, además de la estructura, que estos último son liposolubles, lo cual mejora la absorción y su potencia hasta más de 10 veces con respecto al piracetam (Ennaceur et al., 1989). Todos los racetams poseen una farmacocinética favorable, ausencia de toxicidad en dosis mucho más altas a las de las recomendadas y presentan una ausencia de efectos secundarios o adicción, convirtiéndolos en unas sustancias seguras y útiles para la potenciación cognitiva (Giurgea, 1977).

Con el tiempo se han ido perfeccionando y desarrollando nuevos fármacos más potentes y obteniendo beneficios mucho mayores, como es el caso del Noopept (*N-phenyl-acetyl-L-prolylglycine ethyl ester*), un péptido nootrópico que es comercializado por una farmacéutica en Rusia que tiene los mismos beneficios que el piracetam, pero con una potencia mucho mayor. Múltiples estudios han demostrado que posee funciones neuroprotectoras y regeneradoras

además de potenciar la memoria (Ostrovskaya et al., 1999, 2007, 2014; Pelsman et al., 2003). Otro de los beneficios que se ha encontrado es que estimula la expresión del factor de crecimiento nervioso (NGF) y del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipocampo en ratas. Los estudios anteriores mostraron que la expresión de los factores neurotróficos en la corteza cerebral estuvo por debajo de la mostrada por el grupo control después de la administración única de Noopept, mientras que la administración crónica causó un ligero aumento en la expresión de BDNF, el cual promueve y regula el buen funcionamiento de las sinapsis. El BDNF está relacionado con el funcionamiento cognitivo en personas sanas, especialmente con aspectos de la memoria y el deterioro de la cognición en la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cerebrales (Haier, 2016). La expresión de ARNm para ambas neurotrofinas aumentó en el hipocampo después de la administración aguda de Noopept (Ostrovskaya et al., 2008).

Otra sustancia con efectos positivos sobre la cognición es la vinpocetina (*ethyl apovincamate*). Diversos estudios demostraron que aumenta los parámetros circulatorios, incluyendo el flujo sanguíneo cerebral y una mejora significativa del transporte de glucosa, tanto la absorción como la liberación, a través de la barrera hematoencefálica (Bönöczk, Panczel y Nagy, 2002; Fenyés y Földes, 1975; Orosz, Deák, y Benoist, 1975; Szakáll et al., 1998; Szmolenszky y Török, 1975; Zhang et al., 2016) y es por eso que su uso en la medicina es fundamentalmente para el tratamiento de los trastornos cerebrovasculares y prevención de infarto cerebral. Además de mejorar el flujo sanguíneo cerebral, se ha demostrado ser eficaz para mejorar la memoria y concentración en pacientes con demencia (Gupta, Singh, Sharma y Sharma, 2015; Ogunrin, 2015). Tras la administración de vinpocetina en sujetos sanos y con tan sólo dos dosis de 40 mg/día y durante dos días se observó que se reducía

significativamente el tiempo de reconocimiento en una tarea por ordenador demostrando el efecto facilitador que tiene en la memoria (Subhan y Hindmarch, 1985). Cabe mencionar finalmente el modafinilo, el cual es un estimulante para tratar la somnolencia excesiva y la narcolepsia (Bastuji y Jouvet, 1988) que además exhibe propiedades nootrópicas potenciando la memoria (Battleday y Brem, 2015; Béracochéa et al., 2001; Kaser et al., 2017; Murphy, Ekstrand, Tarchick y Wideman, 2015; Shuman, Wood y Anagnostaras, 2009; Yan et al., 2015) afectando diferencialmente la neurogénesis del hipocampo (Brandt, Ellwardt y Storch, 2014).

Lo cierto es que existen multitud de sustancias con efectos nootrópicos, desde compuestos naturales como puede ser el cacao, Acetil-L-Carnitina y L-teanina a otras sustancias químicas sintéticas como las mencionadas con anterioridad (Barhwal et al., 2009; Decroix et al., 2016; Mastroiacovo et al., 2016; Nathan, Lu, Gray y Oliver, 2006) que potencian la cognición con ausencia de efectos secundarios. Estos aspectos los hacen especialmente atractivos, ya no sólo para personas sanas, sino como medidas preventivas al deterioro cognitivo natural que ocurre con el paso del tiempo.

2.2 MÉTODOS ACTIVOS

2.2.1 MÉTODO LOCI

Ya en la antigua Grecia, cinco siglos antes de Cristo, Simónides de Ceos tras un fortuito accidente durante una cena fue capaz de identificar los cadáveres de los comensales recordando las posiciones en las que se habían sentado para comer. Este método de memorización o estrategia cognitiva lo conocemos hoy en día como el método loci o el palacio

de la memoria (Yates, 1966). Este método es sencillo y consiste en ir colocando el material que queremos recordar, a medida que se va recorriendo mentalmente un lugar que conozcamos, en diferentes habitaciones para a posteriori recordarlo realizando el mismo recorrido. Aunque parezca un método de memorización sencillo, no se pueden menospreciar los resultados que se consiguen con él. Recientemente se ha podido observar que en tan solo seis semanas de entrenamiento con este método, los sujetos doblaron su memoria, pasando de recordar 26 palabras a 62 en una lista de 72, o en otras palabras, pasaron de un 36% a un 86%. Cuatro meses más tarde, tras cesar todo el entrenamiento, las imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) mostraron una alteración de las funciones cerebrales en la conectividad de la materia gris similar a la observada en campeones de memorización (Dresler et al., 2017).

2.2.2 ESTRATEGIAS COGNITIVAS

Sabemos que es necesario prestar atención al material presentado para poder procesarlo y aprenderlo y que no es suficiente con que meramente se presente. Ahora bien, una vez que es atendido este material que deseamos memorizar, ¿qué forma es la más adecuada para memorizarlo? En otras investigaciones se ha intentado dar respuesta a esta pregunta y determinar cuáles son las estrategias óptimas para potenciar el aprendizaje. O'malley y Chamot, (1990) identifican tres tipos de estrategias a la hora de aprender un idioma, aunque podemos utilizarlas a la hora de aprender cualquier material. Las estrategias las denominaron como: estrategias cognitivas, metacognitivas y socioafectivas.

Tal y como señala Cohen (1995), las estrategias cognitivas por lo general implican la identificación, retención, almacenamiento y recuperación de palabras, frases y otros

elementos de la segunda lengua. Las estrategias metacognitivas fueron introducidas por Flavell (1976) y las definió como los conocimientos sobre los propios procesos y productos cognitivos de una o cualquier cosa relacionada con ellos. Estas estrategias permiten a los estudiantes controlar el propio conocimiento que van adquiriendo mediante la coordinación de la planificación, organización y evaluación del proceso de aprendizaje. Las estrategias socioafectivas incluyen la interacción con los demás a través de la lengua de destino, es decir, un uso del material aprendido, mientras que las estrategias afectivas sirven para regular las emociones, la motivación y las actitudes hacia la tarea a realizar.

Encontramos abundante evidencia que refleja que las estrategias de aprendizaje juegan un importante rol a la hora de proporcionar un buen aprendizaje (Chamot y Kupper, 1989; Cohen, 1996; Cohen y Macaro, 2007; Macaro, 2006; Nisbet y Shucksmith, 1986; O'Malley, Chamot, Stewner-Manzanares, Kupper, y Russo, 1985; O'Malley, Chamot y Küpper, 1989; Oxford, 2013; Oxford y Nyikos, 1989; Rubin, 1975). Concretamente, la metacognición parece estar implicada de forma importante a la hora de adquirir una segunda lengua. Estas estrategias ayudan a los alumnos a regular su propio aprendizaje y para llevar a cabo diferentes tareas de lenguaje en diferentes contextos con eficacia, planear su aprendizaje con antelación, monitorizar su aprendizaje durante la ejecución de la tarea, y evaluar su aprendizaje después de la realización de la tarea (Pintrich, 2002; Zhang y Goh, 2006).

Por otro lado, se afirma que la motivación puede tener un fuerte impacto en el uso de los estudiantes de estas estrategias de aprendizaje. Además, la motivación puede ser eficaz en la predicción del uso de las estrategias de los alumnos (Oxford y Nyikos, 1989). Se considera que los estudiantes con una motivación más alta usarán más las estrategias de aprendizaje que los menos motivados (Oxford, 2003). También debe de tenerse en cuenta el tipo de

motivación. En el aprendizaje motivado de manera intrínseca, las estrategias cognitivas vienen impulsadas de manera interna y de forma natural, sin ningún tipo de incentivo externo, al contrario que la motivación extrínseca que, aunque puede aumentar la motivación en algunos sujetos, no es un resultado seguro e incluso, es posible que ocurra el efecto contrario y producir una disminución en la motivación. Este fenómeno es también conocido como efecto de sobrejustificación (Lepper y Greene, 1975).

Otra manera de mejorar nuestra capacidad es por medio del entrenamiento cognitivo. En los últimos años ha despertado un especial interés el entrenamiento mental, ya no sólo para prevenir el deterioro cognitivo en personas mayores, sino que se puede observar un uso extendido entre los jóvenes en este tipo de aplicaciones (v.g., *brainwars*, *sudokus*, *dual-N back*, *lumosity* y *eidetic*) y quizá en parte extendido por el interés científico y mediático en agilizar y preservar las funciones cognitivas en las últimas décadas. Es una temática que sigue siendo investigada, pues nos encontramos resultados contradictorios en cuanto a si este entrenamiento mejora solamente la ejecución en la tarea entrenada (transferencia cercana), es decir, la transferencia de los efectos del entrenamiento a diferentes tareas dentro del mismo dominio cognitivo, o si por el contrario, puede ser extrapolada a otros dominios diferentes (transferencia lejana). En la literatura científica podemos ver que cuando se produce transferencia, ocurre normalmente en tareas sin entrenar pero que están dentro del mismo dominio cognitivo (Kueider, Parisi, Gross y Rebok, 2012; Van Muijden, Band y Hommel, 2012). Karbach y Verhaeghen (2014), en un metaanálisis formado por 49 estudios, examinaron los efectos del entrenamiento cognitivo en las funciones ejecutivas y en la memoria de trabajo en adultos mayores mayores de 60 años. Su análisis concluyó que los resultados en cuanto a las mejoras de formación son bastante claros: en primer lugar, el entrenamiento de

la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas llevó a grandes y significativas mejoras en las tareas realizadas además de un marcado efecto de transferencia en tareas similares que miden el mismo constructo entrenado (memoria de trabajo). No cabe duda de que hay una fuerte relación entre la participación en actividades cognitivamente estimulantes durante toda la vida y un menor riesgo de sufrir un deterioro cognitivo o demencia (Marioni, Valenzuela, Van den Hout, Brayne y Matthews, 2012; Scarmeas, Levy, Tang, Manly y Stern, 2001; Unverzagt et al., 2001; Wilson, Scherr, Schneider, Tang y Bennett, 2007). Jaeggi, Buschkuhl, Jonides y Perrig (2008) realizaron un entrenamiento de la memoria de trabajo a sujetos jóvenes, en este caso por medio de una tarea llamada *dual N-back*, la cual incluye un componente multimodal (estímulos auditivos y visuales) que compromete de una forma exigente al sistema cognitivo. Sus resultados mostraron que se produjo un incremento de la inteligencia fluida (*Gf*) y una transferencia en tareas diferentes a las utilizadas en el entrenamiento en el grupo experimental, como las tareas de razonamiento de matrices, y que fue directamente proporcional a la cantidad de tiempo utilizada en el entrenamiento. Dos años después, Jaeggi et al. (2010) volvieron a confirmar dichos resultados tanto en la tarea dual como en con una única modalidad sensorial (1N), resultados que concuerdan con los obtenidos por Stephenson, (2010) donde además se observó una mejoría en las matrices progresivas de Raven, aunque en otro estudio similar, Stephenson y Halpern (2013) observaron nuevamente dicho incremento en la inteligencia fluida en 2 de 4 tareas evaluadas. No obstante, no todos los estudios han encontrado tales efectos positivos. También podemos encontrar otros estudios que no pudieron encontrar dichas mejorías (Lawlor-Savage y Goghari, 2016; Preece, 2012; Redick et al., 2013; Salminen, Strobach y Schubert, 2012; Thompson et al., 2013). En la actualidad, pese a haber algunos estudios que demostraron que se produce una transferencia

a diversas áreas ajenas al dominio cognitivo entrenado, parece haber un consenso general entre los investigadores acerca de que el entrenamiento sólo mejora la ejecución del dominio entrenado.

De una forma más global, Jensen (1969) intentó incrementar el CI y el rendimiento escolar, lo cual implicaba a toda la cognición, no sólo a áreas específicas como la memoria de trabajo. Su investigación reveló que poco puede hacerse en este aspecto y lo poco que puede hacerse no es duradero. Concluyó que la evidencia empírica de cualquier efecto ambiental importante sobre la inteligencia en general, y especialmente sobre el factor g, era en realidad bastante débil, argumentando que la varianza en la inteligencia era en su mayoría de origen genético. Mencionar que, a día de hoy, las hipótesis de Jensen no han sido refutadas con respecto a la base genética de la inteligencia y el fracaso de la educación temprana para impulsar el CI. Haier (2016) puntualiza que todavía no hay forma de aumentar ningún factor de inteligencia que sobreviva a la replicación independiente creando un peso convincente de evidencia. Los estudios que han hecho afirmaciones respecto a la posibilidad de aumentar el CI poseen grandes fallos como generalizaciones a partir de muestras pequeñas, tratar pequeños cambios de puntuación en pruebas individuales como indicadores de grandes cambios en los factores de inteligencia subyacentes y lo que coloquialmente se conoce como "preparar para la prueba", que es un término para referirse a cualquier método enfocado a preparar a los participantes a una prueba estandarizada.

La somera revisión realizada de los métodos y las investigaciones realizadas en intervenciones para mejorar ciertas áreas cognitivas, no ha incluido aquellas estrategias en las que centraremos nuestro trabajo: la sincronización de las oscilaciones neuronales en donde el sujeto no se entrena explícitamente, por lo que tiene un especial atractivo teniendo

en cuenta el coste-beneficio entre el tiempo invertido y los resultados.

"What matters most is how well you walk through the fire."

—Charles Bukowski

3

Oscilaciones neuronales



EL cerebro está compuesto por millones de células cerebrales llamadas neuronas que utilizan impulsos eléctricos para comunicarse entre sí; se estima que poseemos cien mil millones de neuronas (Drachman, 2015).

Cada neurona envía una señal y el conjunto de todas ellas trabajando al unísono produce una enorme cantidad de actividad eléctrica en el cerebro que podemos medir mediante

equipos médicos no invasivos como, por ejemplo, un electroencefalografía (EEG; la Figura 3.0.1 muestra un registro EEG), el cual mide los niveles de actividad eléctrica cerebral sobre áreas del cuero cabelludo y es especialmente útil debido a su elevada resolución temporal (Schomer y Da Silva, 2012). Para que la información se transfiera de un grupo neuronal a otro, la neurona que envía la información debe ser excitable, al mismo tiempo que el grupo de recepción debe de ser excitable. Esto requiere el acoplamiento¹ de oscilaciones entre estas neuronas (tanto el envío como la recepción) a través de una sincronización de fase (Fries, 2005). Todo el proceso de envío y recepción produce una actividad eléctrica y a este conjunto de actividad se le llama patrón de onda cerebral debido a su naturaleza cíclica.

El sistema nervioso central genera así una serie de oscilaciones neuronales de forma rítmica que pueden ser impulsadas tanto por neuronas individuales como por medio de una interacción entre varias neuronas. En las neuronas individuales, las oscilaciones pueden aparecer ya sea como oscilaciones en el potencial de membrana o como patrones rítmicos de los potenciales de acción que luego producen la activación oscilatoria de las neuronas postsinápticas. Estos pequeños grupos neuronales trabajando de forma sincronizada pueden realizar interacciones locales o en diferentes zonas del cerebro surgidas de esta actividad local sincronizada, las cuales deben agrupar su señal simultáneamente para realizar un disparo efectivo a una neurona diana.

La actividad sincronizada de un gran número de neuronas puede dar lugar a oscilaciones macroscópicas o de gran escala y que también pueden ser observadas en el electroencefalograma. La actividad oscilatoria en grupos de neuronas generalmente surge de conexiones de

¹El acoplamiento de frecuencias es un fenómeno por el cual distintas frecuencias pueden dar lugar a una estructura más compleja a través de interacciones entre diferentes bandas de frecuencias.

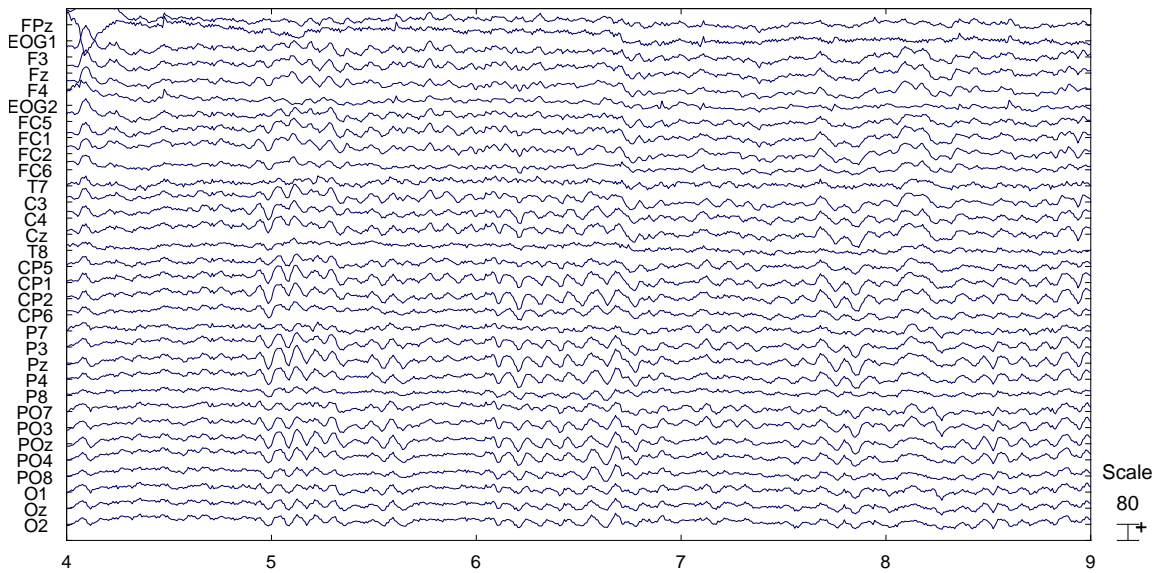


Figura 3.0.1: Ejemplo de un registro EEG continuo con 32 canales a una escala de 80 mV. Imagen generada con el paquete EEGLab en Matlab.

retroalimentación entre las neuronas que dan lugar a la sincronización de sus patrones de disparo. La interacción entre las neuronas puede dar lugar a oscilaciones a una frecuencia diferente de la frecuencia de disparo de las neuronas individuales. En agrupaciones neuronales locales o pequeñas con conexiones cercanas entre las neuronas, la comunicación puede ocurrir con frecuencias más rápidas y más altas, por el contrario, en las agrupaciones a gran escala y con conexiones distantes, la comunicación ocurre con frecuencias más lentas y bajas (Fries, 2005). Aunque las oscilaciones simples o locales ya fueron detectadas en las primeras mediciones EEG (Stone y Hughes, 2013), la importancia de las oscilaciones complejas sigue siendo investigada en la actualidad. Esta sincronización puede ser entendida como un reflejo de la actividad cooperativa de las neuronas dentro de estos conjuntos e implica la idea de que ciertos tipos de conjuntos neuronales se caracterizan por la actividad sincrónica de sus neuronas constituyentes, y que los diferentes componentes de frecuencia del EEG revelan

sincronismos relacionados con diferentes estados perceptivos, motores o cognitivos (Will y Berg, 2007).

Un aspecto esencial en la investigación es determinar el mecanismo mediante el que se generan las oscilaciones, además de determinar cuáles son sus funciones. La actividad oscilatoria en el cerebro se observó ampliamente en diferentes niveles de observación y se cree que desempeñan un papel clave en el procesamiento de la información neuronal. Numerosos estudios experimentales apoyan un papel funcional de las oscilaciones neuronales y se han relacionado con muchas de las funciones cognitivas tales como la transferencia de información, la percepción, el control motor y la memoria (Fell et al., 2011; Fries, 2005; Hanslmayr y Staudigl, 2014; Lee et al., 2014; O'Neill, Gordon y Sigurdsson, 2013; Roux y Uhlhaas, 2014; Schnitzler et al., 2005; Wilsch y Obleser, 2016; Yamamoto, Suh, Takeuchi y Tonegawa, 2014) y recientes investigaciones confirman que las diferentes bandas de frecuencia reflejan distintas funciones en el cerebro como veremos a continuación (Bidelman, 2015; Budzynski, 2009; Freeman, Ahlfors y Menon, 2009; Kay, 2014; Kucewicz et al., 2014; Meehan y Bressler, 2012; Park et al., 2014).

Las oscilaciones neuronales han sido ampliamente estudiadas en la actividad neuronal generada por grandes grupos de neuronas. Las señales del EEG tienen un amplio contenido espectral similar al ruido rosa (*pink noise*), pero también revelan la actividad oscilatoria en bandas de frecuencia específicas. Existen diferentes bandas de frecuencia que pueden ser registradas en el EEG como por ejemplo: delta (0–4 Hz), theta (4–7 Hz), alfa (7,5–12.5 Hz), beta (12,5–30 Hz) y gamma (30–100 Hz), véase la Figura 3.0.2.

La potencia de las diferentes gamas de frecuencias EEG no se mantienen constantes, sino

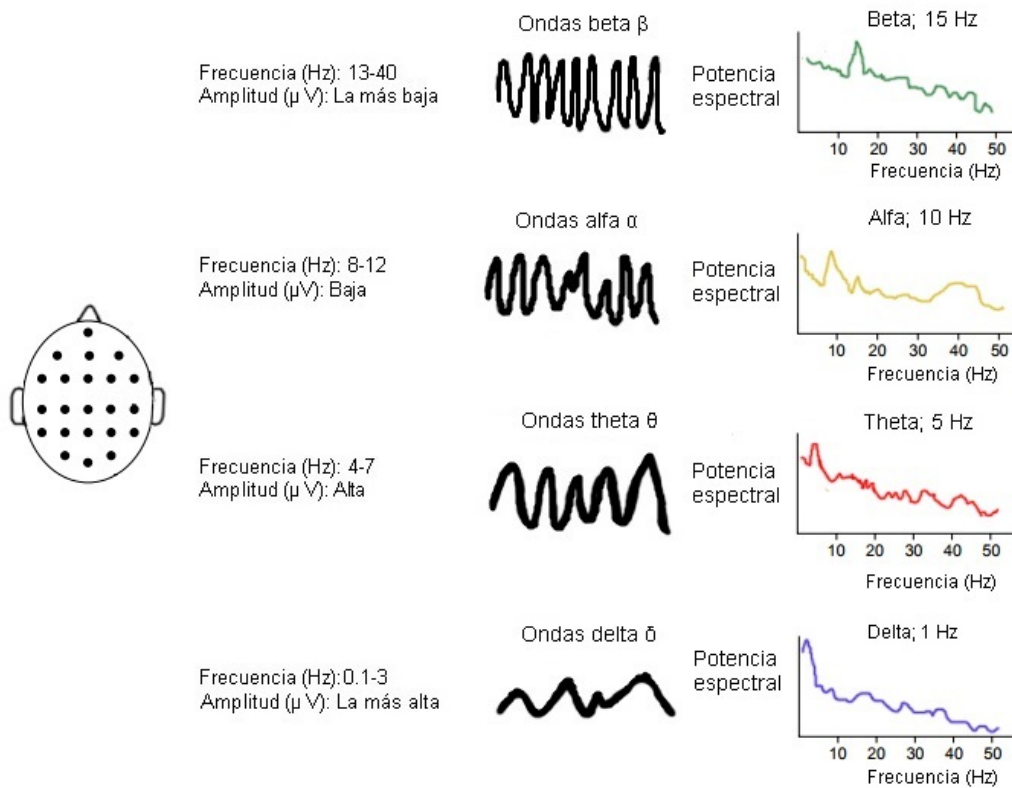


Figura 3.0.2: Forma, frecuencia, amplitud y potencia espectral de las distintas ondas cerebrales.

que varían a lo largo del día y dependiendo de la tarea que estemos realizando y nuestro estado emocional, por ejemplo, cambian dramáticamente durante el sueño y muestran una transición de frecuencias más rápidas a frecuencias cada vez más lentas tales como las ondas alfa (Dement y Kleitman, 1957). De hecho, diferentes fases del sueño se caracterizan comúnmente por su contenido espectral. En consecuencia, las oscilaciones neuronales se han relacionado con estados cognitivos, tales como la conciencia (Varela et al., 2001).

3.1 TIPOS DE OSCILACIONES

A continuación realizaremos un resumen esquemático de las diferentes gamas de frecuencia en que se han clasificado el EEG y el rol funcional que parecen tener.

3.1.1 ONDAS DELTA

Las ondas delta son las más lentas de toda la banda de frecuencias y poseen una amplitud alta y una frecuencia de oscilación entre los 0,5 y los 4 Hz y reflejan la integración de la actividad cerebral y la integridad de la materia blanca (Ball, Gloor y Schaul, 1977; Knyazev, 2012). Por lo general, este tipo de ondas se observan mientras dormimos, concretamente en la fase 3 del sueño no REM y también se observa en niños pequeños.

Las ondas delta se originan en la corteza cerebral y el tálamo y en este último se cree que surgen en coordinación con la formación reticular (Gross, 2012; Maquet et al., 1997). Knyazev (2012) señala que la generación de estas oscilaciones delta depende de la actividad del área tegmental ventral (ATV), el núcleo accumbens, la corteza prefrontal medial y el núcleo reticular del tálamo, los cuales también están implicados en el sistema de recompensa

cerebral. Knyazev indica que es adecuado hacer una distinción entre frecuencias delta de baja frecuencia —denominadas subdelta y que se encuentran por debajo de 1 Hz— y de alta frecuencia, sugiriendo que las ondas subdelta se generan directamente dentro de los circuitos corticales, así como la regulación del cuerpo en general, mientras que los ritmos delta de mayor frecuencia son una propiedad intrínseca de las células talamocorticales y de las interacciones de la red intracortical además de relacionarse con procesos cognitivos como la memoria de trabajo (Alper, Prichep, Kowalik, Rosenthal y John, 1998) y la toma de decisiones (Nacher, Ledberg, Deco y Romo, 2013).

Esta gama de oscilaciones parece aumentar en situaciones o estados de impulsos motivacionales provocados por recompensas y peligros biológicos. Como señala Knyazev (2012), esta posibilidad empírica concuerda con la hipótesis de que las oscilaciones delta representan el modo oscilatorio evolutivo más básico que dominaba en los reptiles, pero que todavía está asociado con procesos primarios muy importantes en humanos. Por otro lado, podemos encontrar una disminución de las ondas delta en parasomnias, durante el sueño en pacientes esquizofrénicos, fibromialgia, alcoholismo, depresión, síndrome de fatiga crónica, migraña, síncope, isquemia, hipotermia y recuperación de una convulsión epiléptica (Alfimova y Uvarova, 2006; Ammirati, Colivicchi, Di Battista, Garelli y Santini, 1998; Colrain, Turlington y Baker, 2009; Ganji, Hellman, Stagg y Furlow, 1993; Le Bon et al., 2012; Pilon et al., 2006). Por otro lado, existe un aumento de la potencia y del *entrainment*² acústico en la banda delta durante el procesamiento fonológico, pero, sin embargo, este aumento no se encuentra en el procesamiento semántico o sintáctico, aunque otros autores si han encontrado un aumento en la potencia delta en las regiones frontales durante la realización

²El término anglosajón *entrainment* representa la alineación o sincronización entre las oscilaciones neuronales y una estimulación rítmica. Se ha mantenido la palabra original por falta de una traducción adecuada.

de tareas semánticas (Harmony, 2013). Estos resultados empíricos apuntan a la importancia del seguimiento de los patrones fonéticos delta durante el análisis fonológico (Mai, Minett y Wang, 2016).

3.1.2 ONDAS THETA

El EEG que se registra durante la vigilia y el sueño incluye una mezcla de actividad que a menudo incluye las ondas theta. Gran parte de la actividad theta del EEG en adultos sanos y despiertos no ocurre como un ritmo conjunto, sino más bien como una mezcla de ondas que varían en duración y forma (Stern, 2013). Las ondas theta frontales poseen una naturaleza sinusoidal con una amplitud alta, sin embargo, las frecuencias theta hipocampales suelen ser más tónicas y difusas y han sido registradas en la corteza cingulada posterior, la corteza entorrinal, el hipotálamo y la amígdala (Mitchell, McNaughton, Flanagan y Kirk, 2008). La frecuencia en las ondas theta varía entre los 4 y los 7 Hz y muestra una mayor sincronía en los estados de disminución de la vigilancia y el rendimiento cognitivo (Paus et al., 1997; Smit, Eling y Coenen, 2004).

La actividad theta se encuentra localizada fundamentalmente en las regiones frontales aunque también se puede encontrar por todo el cráneo (Nunez, Wingeier y Silberstein, 2001) y se cree que se genera en las regiones del hipocampo septal (Mitchell, McNaughton, Flanagan y Kirk, 2008; Romano-Micha, 2003) aunque parecen estar moduladas en frecuencia por el aporte del tronco encefálico desde el sistema de activación reticular en el rango 5–7 Hz, mientras que una red general genera ritmos básicos en el rango 3–4 Hz que predominan en las regiones temporales. Los estudios de MEG y EEG muestran una mayor potencia theta en

las regiones frontocentrales durante el procesamiento perceptivo-cognitivo (Iramina, Ueno y Matsuoka, 1996; Sasaki, Tsujimoto, Nishikawa, Nishitani y Ishihara, 1996).

Estas oscilaciones se encuentran fundamentalmente en niños pequeños y también durante el sueño, raramente se observa en adultos despiertos como un ritmo conjunto, sino más bien de forma aislada (Stern, 2005). En caso de ocurrir durante la vigilia podría indicar una lesión subcortical, demencia o problemas de aprendizaje o atención (Koehler et al., 2009). Además, también puede encontrarse en el síndrome de hiperperfusión cerebral, hipotermia, enfermedad metabólica o con la utilización de sedantes, incluyendo barbitúricos, neurolépticos o por el abuso del alcohol (Marchetti et al., 2011; Rangaswamy et al., 2003; Schuld et al., 2000). Por otro lado, también se ha podido observar durante una endarterectomía carotídea la existencia de una relación entre el aumento de las ondas theta y la disminución de la perfusión sanguínea, especialmente si es focal (Sharbrough, Messick y Sundt, 1973). Actualmente se sostiene que las ondas theta son dominantes durante la formación de la memoria y el aprendizaje (Hasselmo, 2005; Hsieh y Ranganath, 2014; Klimesch, 1996; Sauseng, Hoppe, Klimesch, Gerloff y Hummel, 2007).

Se ha encontrado un aumento en la potencia de las bandas de frecuencia theta durante el aprendizaje. Este hecho sugiere que estas frecuencias podrían estar relacionadas con la atención y la memoria. Por ejemplo, se observó este aumento en procesos de atención selectiva (Başar-Eroglu, Başar, Demiralp y Schürmann, 1992), en los estados de meditación donde encontramos un estado de atención profunda (Aftanas y Golocheikine, 2001, 2002; Baijal y Srinivasan, 2010; Cahn y Polich, 2006; Chiesa, 2009; Hebert y Lehmann, 1977; Lagopoulos et al., 2009; Pasquini et al., 2015; Tsai, Jou, Cho y Lin, 2013), en la puesta en funcionamiento de habilidades que requieren control motor (Baumeister, Reinecke, Liesen y Weiss, 2008), en

el envejecimiento cognitivo (Cummins y Finnigan, 2007), en el procesamiento de estímulos hápticos y en la ejecución de tareas de memoria de trabajo (Grunwald, 1999), así como después de la vigilia sostenida y de la codificación y recuperación de información nueva, la cual parece estar predominantemente en el rango de los 4 Hz en niños pequeños y de 5–6 Hz en niños mayores (Klimesch, 1999; Sauseng et al., 2007). Adicionalmente, también se han podido relacionar las oscilaciones theta con la integración cognitiva (Teplan, Krakovska y Štolc, 2006), con la carga de memoria de trabajo cuando se utilizan estímulos visuales (Schacter, 1977), con el procesamiento espacial (Buzsaki, 2006) y con la memoria episódica y visual (Bösel, 1993; Mecklinger, 1992; Lee, Lee, Kim y Jung, 2014; Pennekamp, Bösel, Mecklinger y Ott, 1994). Recientemente se ha podido observar un aumento de la memoria de trabajo auditiva utilizando la estimulación magnética transcreaneal rítmica en la banda theta encontrándose un aumento en la potencia oscilatoria durante y después de la estimulación que potenció la conectividad funcional de largo alcance en la corriente dorsal, indicando que la actividad cerebral y la conectividad funcional interregional en la corriente auditiva dorsal permiten predecir la manipulación de la información que se produce durante los procesos de memoria (Albouy, Weiss, Baillet y Zatorre, 2017).

3.1.3 ONDAS ALFA

Históricamente, las ondas alfa fueron las primeras descubiertas, ya que son las que predominan en nuestro cerebro y, por tanto, las más estudiadas (Berger, 1929). En un primer momento las ondas alfa fueron descritas como un "ritmo de inactividad o de espera" y se pensaba que representaban un bajo procesamiento de la información, aunque trabajos más recientes rechazaron esta idea e indicaron que las oscilaciones alfa poseen un papel central en el

procesamiento cognitivo, específicamente en el control de la información sensorial (Ecsy, Jones y Brown, 2016). Las ondas alfa pueden ser detectadas en el lóbulo occipital durante la vigilia cuando los sujetos se encuentran en un estado de relajación y su intensidad aumenta cuando los ojos están cerrados (Chatrian et al., 1974; Noachtar et al., 1999). En concreto, las ondas alfa se detectan en un 95% de sujetos sanos al cerrar los ojos (Berger, 1929; Bollimunta et al., 2008; Da Silva y Van Leeuwen, 1977; Srinivasan, 1999).

En diversos estudios se ha observado actividad alfa en el lóbulo parietal (Thut et al., 2011) y aunque se ha sugerido que ésta podría tener un origen talámico (Andersen y Andersson, 1968; Domino et al., 2009; Lőrincz, Kékesi, Juhász, Crunelli, y Hughes, 2009) y que la resonancia entre ésta y la corteza cerebral (Nunez y Srinivasan, 2006) es posible que ocurra en cualquier región del cerebro (Niedermeyer, 2005). Hughes y Crunelli (2005) identifican dos centros neuronales principales en la generación de ondas alfa. Una de ellas se genera en la región posterior en el cuneus y domina la región posterior produciendo la dominancia alfa que ocurre al cerrar los ojos descubierto por Berger (1926) y que tiende a operar entre 9,5 y 10,5 Hz, y la otra vía está en la banda motora que ocupa una gama de frecuencia más alta y es conocida comúnmente como μ .

Las ondas alfa se sitúan entre las frecuencias 7,5 y 12,5 Hz, aunque en ocasiones se realiza una subdivisión de esta gama en: alfa-1 (7,5–10 Hz) y alfa-2 (10–12,5 Hz). Las oscilaciones alfa predominan cuando se cierran los ojos y en estados de relajación. Por el contrario, disminuye en amplitud con la somnolencia y el inicio del sueño (Nunez y Srinivasan, 2001; Sterman, 1996). También se observa un aumento de la potencia relativa³

³La potencia relativa es la versión normalizada de la potencia absoluta calculada dividiendo la potencia absoluta de cada canal entre la suma de la potencia de todos los canales.

alfa y una disminución de la potencia theta y delta desde la primera infancia hasta la edad adulta (Harmony et al., 1990, 1995; John et al., 1983; Klimesch, 1999). Esta ralentización es una consecuencia natural del envejecimiento natural y no indica la presencia de ninguna patología. Se produce un aumento en los picos de potencia individuales en tareas que requieren mantener el equilibrio (Hülsdünker, Mierau y Strüder, 2015) y desaparecen en el momento que abrimos los ojos o nos concentramos en algo (Fisch, 1999; Niedermeyer, 2005). Adicionalmente la potencia disminuye a medida que nos centramos en una tarea o se incrementa la carga de memoria en una tarea (Brokaw et al., 2016; Gevins et al., 1997, 1998; Gevins y Smith, 2000; Lei y Roetting, 2011). Este fenómeno que es conocido como desincronización e implica el reemplazo de las ondas alfa por otras gamas de frecuencia debido a una influencia externa.

Por otro lado, parece encontrarse una ausencia de los ritmos alfa en personas ciegas de nacimiento y en los casos en los que se encuentra, su producción es inconsistente (Birbaumer, 1970; Cohen, Boshes y Snider, 1961; Jan y Wong, 1988; Jeavons, 1964). Diversos estudios han asociado el pensamiento divergente (Fink et al., 2006, 2009) con una menor excitación cortical (Fink y Neubauer, 2006), un aumento del control arriba-abajo en tareas relacionadas con la creatividad y mejorando la ideación creativa (Lustenberger, Boyle, Foulser, Mellin y Fröhlich, 2015; Von Stein y Sarthein, 2000). En este sentido, la generación de ideas se asocia con una mayor potencia de oscilación alfa en el área prefrontal y en áreas corticales parietales (Fink, Benedek, Grabner, Staudt, y Neubauer, 2007; Jauk, Benedek y Neubauer, 2012) y puede modular procesos cognitivos tales como las tareas atencionales y la memoria de trabajo y visoespacial (Foxe y Snyder, 2011; Klimesch, 1999; Knyazev et al., 2015; Manza, Hau y Leung, 2014; Osaka, 1984; Poch, Campo y Barnes, 2014; Samaha, Sprague y Postle, 2016;

Spitzer, Fleck y Blankenburg, 2014; Strauss, Wöstmann y Obleser, 2014). Concretamente los cambios relacionados con eventos indican que el grado de desincronización alfa superior está correlacionado positivamente con el rendimiento de la memoria a largo plazo (Klimesch, 1999). Las oscilaciones alfa son consideradas también como un mecanismo por el cual se produce una inhibición atencional (Chéron et al., 2006; Sadaghiani et al., 2012; Klimesch, 1999; Klimesch et al., 2000).

La investigación ha sido consistente en cuanto a la relación entre la reducción de la potencia alfa en la corteza sensoriomotora contralateral y la occipital encontrándose repetidamente relacionada con la fuerza de un estímulo doloroso (Ecsy et al., 2016; Mouraux, Guerit y Plaghki, 2003; Ohara, Crone, Weiss y Lenz, 2004; Raji, Forss, Stancák y Hari, 2004). De hecho, esta reducción en la potencia alfa puede producirse a través del entrenamiento cerebral, el cual puede conducir a una reducción a largo plazo del dolor crónico como han confirmado estudios de neurofeedback (Jensen et al., 2013). En contraste con la relación observada entre la reducción en la potencia alfa y la disminución del dolor, recientemente se ha podido observar que la utilización de la técnica de reducción del estrés basada en la conciencia plena (*mindfulness*) produjo un aumento en la potencia alfa y beta (Gao et al., 2016).

3.1.4 ONDAS BETA

Históricamente, las ondas beta fueron las siguientes en ser identificadas después de la actividad alfa (Berger, 1933) y están localizadas entre los 12,5 y 30 Hz. A medida que las frecuencias se van haciendo más altas, éstas requieren una mayor energía para su producción y causan una mayor demanda metabólica en el cerebro (Nunez et al., 2006). Las oscilaciones beta

que se producen en las regiones frontal y central tiende a tener una frecuencia dentro de un rango más estrecho de entre 20 a 30 Hz, aunque la actividad beta centrofrontal rara vez tiene una frecuencia inferior a 18 Hz (Kellaway, 1990; Niedermeyer, 2005). Las frecuencias beta parecen ser reclutadas localmente a partir de grupos de células y su rango de actividad se limita a distancias cortas (Cantor y Evans, 2013).

Las ondas beta se han observado en el pensamiento activo o ansioso y en tareas que requieren concentración y control cognitivo (Baumeister et al., 2008; Stoll et al., 2016), así como en el procesamiento cognitivo y la memoria (Chen y Huang, 2016; Kopell, Whittington y Kramer, 2011; Pavlidou, Schnitzler y Lange, 2014; Saletu y Grünberger, 1985; Tallon-Baudry, Bertrand, y Fischer, 2001), la comprensión de frases (Weiss, 2005), la integración sensorio-motora (Feingold, Gibson, DePasquale y Graybiel, 2015; Lalo et al., 2007) y son estimuladas hacia la actividad por las frecuencias gamma (Meehan et al., 2012).

Diversos estudios han señalado que una estimulación de la actividad beta produce una mejora en la estabilidad emocional, con mayores niveles de energía, así como una mejora de la atención y la concentración (Patrick, 1996; Siever, 2004). Además, las oscilaciones beta están implicadas en el tratamiento de la información sensoriomotriz y actúan como vínculo funcional entre diferentes zonas cerebrales como la premotora, motora, somatosensorial, área motora suplementaria y el cerebelo (Courtemanche y Lamarre, 2005; Courtemanche, Pellerin y Lamarre, 2002; Hosaka et al., 2015; Kuo et al., 2014; Lebedev y Wise, 2000; Murthy y Fetz, 1996). Aunque las frecuencias beta de mayor frecuencia están más relacionadas con las funciones de activación y vigilancia, algunos autores han puntualizado que, en su mayoría, son un resultado debido a la actividad eléctrica muscular (Whitham et al., 2007, 2008).

En el cerebelo, las oscilaciones beta se localizan en la capa granular en la que se sincronizan a lo largo del nivel rostro-caudal que sirve como modelo de temporización coordinada (Cheron, Márquez-Ruiz y Dan, 2015; D'Angelo y De Zeeuw, 2009), y por tanto, estas oscilaciones están implicadas en la preparación del movimiento. Durante el mismo, las descargas de células de Purkinje se encuentran con un bloqueo de fase⁴ (*phase locking value, PLV*) a esta oscilación justo antes de la ejecución del movimiento (Courtemanche y Lamarre, 2005).

Muchas personas carecen de suficiente actividad beta, lo cual se ha relacionado con trastornos mentales o emocionales, como la depresión o el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH; Brenner et al., 1986; Bresnahan y Barry, 2002; Egnert et al., 2004) e incluso se han asociado con la enfermedad de Parkinson (Gulberti et al., 2015; Little y Brown, 2014; Pavlides, Hogan y Bogacz, 2015). En el caso extremo de la pérdida de la actividad beta se considera un signo electrocefalográfico de una lesión cortical o de una acumulación de fluidos en el espacio subdural o epidural (Kellaway, 1990). La isquemia cerebrovascular o lesión isquémica puede producir una disminución de la actividad beta ipsilateral, especialmente cuando se produce en el área de la arteria cerebral media. Un aumento de la actividad beta ipsilateral puede acompañar a los gliomas cerebrales, pero este aumento ocurre en una minoría de casos (Green y Wilson, 1961). Por otro lado, también se puede observar un aumento en los valores de potencia espectral más elevados en la frecuencia beta en pacientes con insomnio primario durante la fase no REM 2 del sueño (Spiegelhalder, 2012; Uchida, Maloney y Feinberg, 1992). Aunque la actividad beta se produce en todas las edades, la cantidad de actividad beta puede cambiar a lo largo de la vida; sin embargo, si el cambio es un aumento o

⁴El bloqueo de fase es una medida de sincronización que mide la coherencia de fase entre dos señales. Por ejemplo, el valor de bloqueo de fase de dos osciladores es uno si la diferencia de fase es constante y es cero si cambia constantemente. El PLV no varía con las diferencias en la amplitud ya que sólo considera la fase.

disminución en la actividad beta varía entre los diferentes estudios publicados.

3.1.5 ONDAS GAMMA

Las ondas gamma se encuentran entre los 30 y 100 Hz (Schroeder y Lakatos, 2009b), sin embargo, otros autores las amplían hasta los 150 Hz (Jensen y Colgin, 2007) aunque en seres humanos normalmente se sitúa en los 40 Hz. Las ondas gamma juegan un papel en la comunicación neuronal, representando la información del mundo externo al cerebro. Esta gama de frecuencias se observa principalmente en el hipocampo, concretamente las regiones CA1 y CA3 y el giro dentado, siendo probable que participe en la memoria a largo plazo y la ejecución de tareas cognitivas (Hughes, 2008), así como en el control arriba-abajo de la recuperación de memoria (Keizer, Verment y Hommel, 2010) y en el procesamiento rápido y el ligamiento (*binding*) de la información audiovisual en las primeras etapas del procesamiento cognitivo (Lin, Liu, Liu y Gao, 2015). A su vez, se ha constatado un aumento significativo de la potencia en la banda gamma en la recuperación de la memoria léxica o en el procesamiento gramatical de categorías de palabras (Mai et al., 2016). Keizer, Verschoor, Verment y Hommel (2010) han investigado el entrenamiento en las frecuencias gamma a través de *neurofeedback* y observado un aumento prometedor de la inteligencia fluida medida con el test de matrices progresivas de Raven.

Por otro lado, se ha podido constatar que la práctica de meditación *Vipassana* produce un aumento en amplitud de la actividad gamma en practicantes expertos, lo cual apoya la interpretación de que muchas de las prácticas de meditación implican la regulación activa de las capacidades atencionales (Cahn, Delorme y Polich, 2010; Lutz, Greischar, Rawlings,

Ricard y Davidson, 2004; Posner, 2011).

Los diferentes tipos de onda los podemos caracterizar por su frecuencia y por su amplitud. La frecuencia es la magnitud que mide el número de veces que se repite la variación de la magnitud implicada —en nuestro caso, voltaje— en un ciclo por unidad de tiempo. La amplitud es una medida de la variación máxima del desplazamiento u otra magnitud física que varía periódicamente en el tiempo, de manera que es la distancia entre el punto más alejado de una onda y el punto medio. Los ritmos más rápidos, por tanto, poseen una mayor frecuencia, tales como la actividad gamma y se han relacionado con el procesamiento cognitivo. Por el contrario, una onda con frecuencia baja, como delta y theta, son ondas lentas características del sueño, la meditación y los estados de relajación.

Evolutivamente se ha encontrado que en la infancia hay un predominio de las ondas theta frente a las ondas alfa. Este predominio va cambiando poco a poco hasta llegar a la edad adulta en la que hay un predominio de las ondas alfa, quedando las ondas theta relegadas para el sueño. El grado de desincronización alfa se ha relacionado positivamente con el rendimiento de la memoria semántica a largo plazo, mientras que la sincronización theta ha sido relacionada positivamente con la capacidad de codificar información nueva (Klimesch, 1999). Por otro lado, tras un esfuerzo mental, los ritmos alfa se desincronizan y se sincronizan los ritmos theta. Se piensa que la magnitud de estos cambios está directamente relacionada con la cantidad de esfuerzo mental necesario del individuo en la realización de dicha tarea mental (Gevins et al., 1997, 1998).

Es difícil diferenciar con claridad qué funciones se relacionan con una determinada gama de frecuencia, ya que suelen estar implicadas varias y distintas fases. Por ejemplo, en una tarea de

memoria podremos ver diferentes oscilaciones neuronales para los procesos de estimulación visual, comprensión lectora, mantenimiento de la atención, codificación, consolidación, recuerdo y reconocimiento. No obstante, es importante tener en cuenta estas diferencias para aplicar diferentes frecuencias dependiendo del objetivo que queramos conseguir. Teniendo en cuenta esta información, utilizaremos cada frecuencia acorde a cuál sea nuestro objetivo general.

3.2 IMPLICACIONES DE LAS OSCILACIONES NEURONALES

3.2.1 COORDINACIÓN MOTORA

Las oscilaciones neuronales se han observado con frecuencia en el sistema motor, señalando la importancia que tienen a la hora de realizar cualquier movimiento (Donoghue, Sanes, Hatsopoulos y Gaál, 1998; Gatev, Darbin y Wichmann, 2006; Hutchison et al., 2004; Sanes y Donoghue, 1993). Por ejemplo, Pfurtscheller et al. (2003) encontraron un aumento en las frecuencias alfa y beta en la actividad EEG en el área central y parietal cuando los sujetos realizaban un movimiento voluntario de un dedo. Mediante registros intracorticales, se encontraron cambios similares en la actividad oscilatoria en la corteza motora cuando los monos realizaban actos motores que requerían gran atención, mostrando así que la actividad oscilatoria ocurre en la corteza motora tanto durante la preparación de los movimientos como durante la ejecución de éstos. Por otro lado, recientemente se ha encontrado que estas tareas evocan oscilaciones beta en las áreas corticales motora y premotora, y no de forma global, sino como ondas cuya latencia y amplitud proporciona información sobre el objetivo visual a alcanzar y que viajan a través de la superficie de la corteza motora a lo largo de los ejes

espaciales dominantes característicos de los circuitos locales de la corteza motora (Rubino, Robbins y Hatsopoulos, 2006). De esta forma, y observando que la actividad oscilatoria neuronal parece tener un papel importante tanto en la planificación como en la ejecución de los movimientos, otros autores han relacionado a los ganglios basales en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a algunos trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson (Gatev et al., 2006).

3.2.2 RELACIÓN ENTRE LAS OSCILACIONES NEURONALES Y ALGUNAS PATOLOGÍAS

Los tipos específicos de oscilaciones neuronales pueden encontrarse también en diversas patologías, tales como la enfermedad de Parkinson o la epilepsia (Blumenfeld y Brontë-Stewart, 2015; Gatev et al., 2006; Kitchigina et al., 2013; Liu et al., 2017; Oswal, Brown, y Litvak, 2013; Ozelo et al., 2014; Stein y Bar-Gad, 2013) y en los trastornos del espectro autista y bipolar (Brealy et al., 2015; Canali et al., 2015; Hall et al., 2011; Kikuchi et al., 2015; Narayanan et al., 2015; Oda et al., 2012; Onitsuka, Oribe y Kanba, 2013; Simon y Wallace, 2016). Cuando observamos una ralentización de las oscilaciones alfa combinadas con un aumento de las frecuencias theta, a menudo es un indicador de que las frecuencias alfa se encuentran reducidas de una forma patológica como podemos ver en el deterioro cognitivo o la enfermedad de Parkinson (Caravaglios, Castro, Muscoso, Crivelli y Balconi, 2016; John, Pritchep, Fridman y Easton, 1988; te Woerd, Oostenveld, De Lange y Praamstra, 2017) y es posible que este patrón refleje la creciente ineficiencia metabólica a medida que la mielinación se degrada y la muerte celular aumenta en la corteza cerebral (Kaplan y Hammer, 2008; Knyazev, 2012; Niedermeyer, 2005). Un aumento de las ondas beta puede también ser síntoma de patología. Así, por ejemplo, un incremento de las ondas beta en el hemisferio

derecho se relaciona fuertemente con la ansiedad (Heller, Nitschke, Etienne y Miller, 1997), mientras que este mismo aumento en el lóbulo temporal se ha relacionado con el insomnio (Perlis, Smith, Andrews, Orff y Giles, 2001) mientras que una mayor actividad beta central se ha asociado con las migrañas (Walker, 2011). Curiosamente, algunos de estos patrones de oscilaciones patológicas no son sino versiones aberrantes de patrones que se producen en condiciones normales. Por ejemplo, uno de los tipos de patrón más conocidos es el pico y onda de oscilación, que es típico de las crisis epilépticas y que se asemeja a oscilaciones normales del huso del sueño.

El *entrainment* parece formar parte de uno de los mecanismos fundamentales de la atención selectiva (Besle et al., 2011; Gomez-Ramirez et al., 2011; Schroeder y Lakatos, 2009a) y es posible que este fenómeno sea relevante en ciertos trastornos psicológicos. Por ejemplo, se ha encontrado un *entrainment* deficiente y desincronización en la esquizofrenia y la dislexia. Una creciente evidencia sugiere que esta sincronización puede ser anormal en el déficit de atención con hiperactividad (Barr et al., 2017; Calderone, Lakatos, Butler y Castellanos, 2014; Gardner, Kersanté, Jones y Bartsch, 2014; Goswami, 2011; McNally y McCarley, 2016; Uhlhaas y Singer, 2010, 2013; Xu, Stephane y Parhi, 2013). Una explicación plausible para la dislexia podría ser que el procesamiento del habla implica al fenómeno de *entrainment* con las oscilaciones y los ritmos del habla (Golumbic et al., 2013, 2012) y es posible que el deficiente procesamiento fonológico que está presente en la dislexia sea debido a un problema disfuncional en el *entrainment* (Goswami, 2011), ya que parece haber una conexión entre la capacidad para dar pequeños golpes rítmicos con los dedos y la capacidad del lenguaje escrito en niños con dislexia. Esto sugiere que el procesamiento rítmico contribuye tanto al desarrollo motor como al del lenguaje (Thomson y Goswami, 2008).

Lakatos, Schroeder, Leitman y Javitt (2013) observaron que mientras en los sujetos sanos se producía un fenómeno de *entrainment* delta en los estímulos rítmicos, no se produjo tal efecto en pacientes diagnosticados con esquizofrenia, lo cual se traduce en una disminución de la capacidad de discriminación de pequeñas diferencias de frecuencias auditivas y en una mayor gravedad de los síntomas psicóticos. Los autores argumentan que el hecho de que no se haya producido *entrainment* en su estudio puede significar una pérdida de atención selectiva en el estímulo rítmico o puede ser también debido a una falta de atención en la tarea.

Del mismo modo se han observado anomalías en las oscilaciones neuronales en el EEG en sujetos con TDAH. Se ha podido constatar un aumento de la potencia en las oscilaciones theta y una disminución de la potencia beta, normalmente conocido como la razón theta/beta (Arns, Conners y Kraemer, 2012). De hecho, la FDA (*Food and Drugs Administration*) recientemente ha admitido este marcador diagnóstico para el TDAH (Saad, Kohn, Clarke, Lagopoulos y Hermens, 2015).

3.2.3 EL PAPEL DE LAS OSCILACIONES NEURONALES EN LA MEMORIA

Las oscilaciones neuronales están ampliamente relacionadas con la función de la memoria, en concreto, la actividad beta, theta y gamma. Los ritmos theta son muy fuertes en el hipocampo y en la corteza entorrinal durante el aprendizaje y la recuperación de la información, pudiéndose observar un aumento de la sincronización gamma en ambas fases, además de una mayor coherencia⁵ theta entre electrodos durante la codificación de palabras recordadas correctamente (Fell et al., 2001, 2003). Se piensa que estas frecuencias son fundamentales

⁵La coherencia es una correlación que mide qué tan similares son la potencia y la fase en cada frecuencia en el dominio tiempo. Cuando la coherencia se refiere a la fase (bloqueo de fase), ésta considera sólo la similitud de fase, ignorando la potencia.

para la inducción de la potenciación en la memoria a largo plazo. El acoplamiento entre la actividad theta y gamma se cree que es vital para las funciones de la memoria, por ejemplo, las oscilaciones theta permiten el control de la corteza frontal sobre el hipocampo modulando la codificación y la recuperación de recuerdos episódicos (Nyhus y Curran, 2010). Durante el recuerdo correcto de sucesos memorizados se ha observado con registros realizados en múltiples lugares corticales y en el lóbulo temporal medial una presencia de oscilaciones de baja frecuencia que aumentaban de forma coherente (Anderson, Rajagovindan, Ghacibeh, Meador y Ding, 2009; Watrous, Tandon, Conner, Pieters y Ekstrom, 2013). De igual forma, se han relacionado unas oscilaciones mayores en la codificación correcta de la memoria y su recuperación, principalmente en la corteza temporal y frontal derecha (Rutishauser, Ross, Mamelak y Schuman, 2010; Sederberg, Kahana, Howard, Donner y Madsen, 2003), durante el aprendizaje espacial (Caplan, Madsen, Raghavachari y Kahana, 2001; Kahana, Sekuler, Caplan, Kirschen y Madsen, 1999), en la memoria de trabajo verbal y espacial (Gevins, Smith, McEvoy y Yu, 1997; Krause et al., 2000; Raghavachari et al., 2001; Rizzuto et al., 2003; Tesche y Karhu, 2000) y también durante el reconocimiento de ítems (Klimesch, 1999; Klimesch, Doppelmayr, Schimke y Ripper, 1997).

Estudios previos ya demostraron que un aumento en la sincronización de la fase electrocortical, a través de la corteza cerebral, facilita la comunicación neuronal, promueve la plasticidad neuronal y apoya la memoria de trabajo (Fell y Axmacher, 2011). Dicha sincronización de fase parece ser necesaria durante tareas de memorización para conseguir una codificación exitosa (Fell, Ludwig, Rosburg, Axmacher y Elger, 2008; Knyazev, 2007; Weiss y Rappelsberger, 2000) y concretamente, esta sincronización en la banda theta entre las regiones prefrontal y parietal durante una tarea de memoria de trabajo se mantiene

constante durante la codificación, la retención y la posterior recuperación y ésta aumenta con la carga de memoria (Basar et al., 2000; Klimesch, 1999; Pare et al., 2002; Sarnthein, Petsche, Rappelsberger, Shaw y Von Stein, 1998; Sauseng et al., 2006). Estas regiones están implicadas en la memoria de trabajo en humanos como ha podido observarse en numerosos estudios (Cabeza y Nyberg, 1997; Fuster, 1995; Gevins, Smith, McEvoy y Yu, 1997; Paulesu, Frith, y Frackowiak, 1993; Shallice et al., 1994; Smith, Jonides y Koeppel, 1996; Swartz et al., 1995; Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch y Houle, 1994). Sarnthein et al. (1998) sugieren que la actividad neuronal sincronizada se produce en el intervalo de 4 a 7 Hz entre las regiones prefrontal y posterior durante la retención de memoria a corto plazo en los seres humanos, y esto indicaría que la sincronización está involucrada en la interacción de la corteza posterior de asociación donde se piensa que es la información sensorial es almacenada, y la corteza prefrontal, donde la información actual relevante se mantiene y se actualiza continuamente. Podemos ver que las oscilaciones neuronales juegan un papel muy importante en la memoria, ya que están estrechamente relacionadas con los procesos de codificación y recuperación de la información aunque, a su vez, algunas frecuencias, además de su implicación en la memoria, también muestran una intervención en otras funciones incompatibles con la memorización como pueden ser los estados de relajación, meditación y somnolencia.

3.2.4 IMPLICACIONES DE LAS ONDAS CEREBRALES CON EL SUEÑO Y LA CONCIENCIA

El sueño es un estado natural recurrente y necesario que se caracteriza por la disminución o ausencia reversible de la conciencia. El sueño se produce en intervalos regulares que son regulados homeostáticamente. En los mamíferos, el sueño consta de dos partes bien diferenciadas que son: el sueño de ondas lentas (*slow-wave sleep*, SWS) y de movimientos

oculares rápidos (*rapid eye movement*, REM) los cuales se alternan de manera cíclica durante el sueño.

El sueño está caracterizado por fases que se caracterizan por el contenido espectral del EEG: el sueño REM y las etapas N₁ (fase 1), N₂ (fase 2) y N₃ (fase 3) del sueño no REM (Rechtschaffen et al., 1968). Cada etapa del sueño se caracteriza por patrones específicos de la actividad eléctrica. De esta manera, la etapa N₁ se refiere a la transición del cerebro a partir de las ondas alfa a las ondas theta. La etapa de sueño N₂ está dominada por oscilaciones del huso del sueño, mientras que la etapa N₃ se caracteriza por la presencia de ondas delta que a su vez son una expresión de la sincronía cortical subyacente (Amzica y Steriade, 1995). Una noche típica de sueño está formada por 4-5 ciclos de transición de sueño a través de estas etapas. Cada ciclo de sueño muestra la progresión de las etapas del sueño en el siguiente orden, N₁ → N₂ → N₃ → N₂ → REM (Feinberg y Floyd, 1979).

Sabemos que el sueño es de vital importancia en nuestra memoria consolidando los recuerdos adquiridos en la memoria a largo plazo (Born, Rasch y Gais, 2006). Ya hace dos siglos, Ebbinghaus (1885), considerado el padre de la investigación de la memoria, observó en sus investigaciones cómo el sueño afianza la memoria y aunque la consolidación de la memoria no es la única función del sueño, parece ser la más importante, ya que ayuda a establecer el estado de conciencia durante la vigilia. En otras palabras, el sueño parece preparar la transformación de la información codificada implícitamente en conocimiento explícito (Born y Wilhelm, 2012).

Uno de los mecanismos propuestos para explicar la consolidación de la memoria durante el sueño es que ésta tiene lugar preferentemente sin conexión (*offline*) durante el sueño

debido a que este tipo de consolidación implica la reactivación de las representaciones de la memoria reciente para promover su redistribución al almacén de memoria a largo plazo y, posiblemente, estos procesos interfieran con el procesamiento normal de estímulos externos del cerebro (Diekelmann y Born, 2007).

Smith (1991) observó que el sueño REM o paradójico aumentaba después de una tarea de aprendizaje. Algunos estudios han incluso sugerido que el sueño REM tiene un rol muy importante en el lenguaje o aprendizaje emocional (de Koninck, Christ, Heber y Rinfret, 1990; Wagner, 2001). De Konick et al. (2001) encontraron un aumento de la duración del sueño REM cuando se aprendía un idioma. Smith y Lapp (1991) se dieron cuenta de que cuando los estudiantes se encontraban un período intenso de exámenes, no se modificaba la cantidad total del sueño REM, sino su densidad medida por la intensidad del movimiento ocular, el cual es un indicativo de la intensidad REM. Del mismo modo se observó que dormir tras la realización de una tarea de memorización resulta en un menor olvido respecto a cuando lo comparamos con el grupo que realizó la misma tarea, pero sin dormir tras la memorización (Heine, 1914; Jenkins y Dallenbach, 1924). En conclusión, parece haber un fuerte consenso en cuanto a la relación positiva entre el sueño y la memoria (Ackermann y Rasch; 2014; Barrett y Ekstrand, 1972; Benson y Feinberg, 1975, 1977; Casey et al., 2016; Diekelmann y Born, 2010; Ekstrand, 1967, 1972; Fowler, Sullivan y Ekstrand, 1973; Greenberg, Pearlman, Schwartz y Grossman, 1983; Grieser, Greenberg y Harrison, 1972; Konrad, Herbert, Schneider y Seehagen, 2016; Landmann et al., 2015; Lau, Wong, Lau, Hui y Tseng, 2015; Leminen et al., 2017; Li, Ma, Yang y Gan, 2017; Lo, Ong, Leong, Gooley y Chee, 2015; Lovatt, y Warr, 1968; Maquet, 2001; Newman, 1939; Scullin, Fairley, Decker y Bliwise, 2017; Solomonova et al., 2017; Tamminen, Lambon Ralph y Lewis, 2017).

Por tanto, aunque como veremos más adelante, las ondas theta se han usado en su mayoría con el objetivo de reducir la ansiedad o potenciar los estados meditativos, los resultados nos muestran que dichas frecuencias merman el rendimiento en tareas que requieren procesos de memorización, aunque podría ser posible que tuviesen alguna función en la consolidación de la memoria mientras dormimos, ya que estas oscilaciones neuronales se encuentran en el hipocampo (Sirota et al., 2008) y en la corteza prefrontal (Tsujimoto, Shimazu y Isomura, 2006), ambas implicadas en la consolidación y aprendizaje de nuevos contenidos. Por todo lo anterior, podría resultar interesante en futuras investigaciones comprobar si la exposición a los tonos binaurales con la frecuencia theta durante el sueño podría influir, mejorando o perjudicando la consolidación y codificación de nuevos materiales aprendidos.

*"Suspicious.— To admit a belief merely because it is a custom
— but that means to be dishonest, cowardly, lazy! — And so
could dishonesty, cowardice and laziness be the preconditions
for morality?"*

—Friedrich Nietzsche

4

Tonos binaurales

4.1 HISTORIA DE LOS TONOS BINAURALES



El primero uso documentado se remonta a 1839, gracias al investigador alemán Heinrich Wilhelm Dove, aunque su descubrimiento no sería reconocido hasta principios de 1900, ya que otros investigadores le restaron

importancia alegando que eran simples sonidos monoaurales y no tenían ninguna utilidad. Dove descubrió que la capacidad humana de percibir los tonos binaurales parece ser el resultado de la adaptación evolutiva, argumentando que muchas especies pueden detectar los tonos binaurales debido a su estructura cerebral y que las frecuencias a las que se pueden detectar los tonos binaurales varían en función del tamaño del cráneo de la especie (Oster, 1973).

Durante los años 1930 y 1940, el científico Gray Walter realizó el primer experimento utilizando luces estroboscópicas y un equipo de EEG para alterar la actividad de las ondas cerebrales produciendo estados de trance, profunda relajación e imaginación vívida. Hutchinson (1994) señala que Walter, con ayuda de un estudiante de matemáticas de la Universidad de Cambridge, desarrolló un dispositivo que producía una estimulación fotónica simple y repetitiva al que llamó “*The Dreammachine*” con la que los sujetos afirmaron ver luces deslumbrantes de esplendor y color sobrenatural, desde imágenes geométricas que se asemejan a los mándalas —representaciones simbólicas espirituales y rituales del macrocosmos y el microcosmos utilizadas en el budismo y el hinduismo— y escenas oníricas. Esta máquina estimulaba el nervio óptico alterando las oscilaciones eléctricas cerebrales y de esta manera los participantes percibían patrones cada vez más brillantes y complejos de color que mutaban en sus formas e incluso observaban símbolos que giraban alrededor. Se afirma que el uso de la *Dream Machine* permite acceder a un estado hipnagógico (Kerekes, 2003), lo cual explicaría la percepción de estas alucinaciones visuales. El mecanismo de funcionamiento subyacente de esta máquina es el mismo que el de los tonos binaurales, ya que en ambos casos se utiliza una frecuencia —de parpadeo y de amplitud modulada, respectivamente— para producir una sincronización o *entrainment*. Este concepto se ha aplicado ampliamente

en las matemáticas y en las ciencias físicas, biológicas y sociales. Aunque los detalles de las definiciones varían levemente, el *entrainment* es un proceso mediante el cual dos procesos rítmicos interactúan entre sí de tal forma que se ajustan y eventualmente sincronizan a una fase o periodicidad común (Clayton, Sager y Will, 2005).

La sincronización interhemisférica es un resultado deseado de la sincronización de ondas cerebrales y se refiere a la sincronía entre las oscilaciones neuronales de ambos hemisferios. Entre los beneficios reportados se han podido observar mayores niveles de sincronización cerebral en personas que meditan regularmente y las personas que están muy satisfechos con su vida en general (Ando, Natsume, Kukihara, Shibata y Ito, 2011; Atwater, 1997; Dillbeck y Bronson, 1981). Esta sincronización interhemisférica de las ondas cerebrales pretende producir que las frecuencias de las ondas cerebrales coincidan con un estímulo periódico que tiene una frecuencia correspondiente al estado cerebral previsto que queremos inducir —por ejemplo, para reducir la ansiedad. Por tanto, los tonos binaurales pueden ser concebidos como un medio para poner orden en la actividad cerebral desordenada mediante el *entrainment* producido por estímulos externos. Estos estímulos pueden ser aurales, como en el caso de los tonos binaurales o monoaurales, aunque también pueden presentarse de forma visual, táctil o incluso la combinación de estos dos realizando una estimulación audiovisual.

4.2 FUNCIONAMIENTO DE LOS TONOS BINAURALES Y EL *ENTRAINMENT*

Cuando se presenta un tono sinusoidal con una intensidad constante a un oído, mientras al otro se presenta otro tono con la misma intensidad que el anterior, pero con una frecuencia ligeramente diferente, la información presentada a cada oído por separado se combina para

formar una percepción unificada con una frecuencia percibida que será igual a la media entre ambos tonos. Este proceso se le conoce como integración binaural (Lentz, He y Townsend, 2014). Las ondas que presentamos independiente a cada oído son llamadas frecuencias portadoras (f_1 y f_2), las cuales producirán una frecuencia diana aparente (Δf) que estará modulada en una amplitud que será la diferencia de frecuencia interaural entre f_1 y f_2 (véase la Figura 4.2.1). Cuando la diferencia de frecuencia interaural es menor de 35 Hz, ambos tonos se perciben como un solo percepto auditivo en movimiento entre los dos oídos dependiendo de la fase de las dos señales (Kuwada, Yin y Wickesberg, 1979). La diferencia óptima con mayor efecto entre ambos tonos se sitúa entre los 450 y 500 Hz (Oster, 1973; Perrott y Nelson, 1969). La integración de sonidos que representan los tonos binaurales produce cierta percepción de movimiento interno que ha sido llamada como un "tono de rotación" (Perrott y Musicant, 1977), el cual puede ser percibido como una especie de movimiento intracaneal cuando se usan frecuencias muy bajas (Akeroyd, 2010) y concordaría con la hipótesis de que los tonos binaurales reflejan una interacción entre las respuestas de bloqueo de fase (*phase locking value*) de cada oído. Esta rotación o resonancia ocurre debido a un fenómeno conocido como respuesta de seguimiento de frecuencia (*frequency following response*, FFR o *entrainment* neuronal). La FFR es un potencial evocado que representa la tendencia de la actividad electrocortical del cerebro para sincronizarse o resonar a la misma frecuencia que a la del estímulo presentado externamente (Huang y Charyton, 2008; Vermon et al., 2009) y se utiliza para explorar cómo el sistema auditivo codifica las regularidades temporales en el sonido.

Los resultados con EEG sugieren que la percepción de los tonos binaurales es, de hecho, el



Figura 4.2.1: Integración binaural de dos tonos puros de 500 Hz y 510 Hz en un solo tono que será la diferencia de frecuencias entre ambos tonos, en este caso de 10Hz.

resultado de una oscilación coherente de bajo nivel en el sistema nervioso central y el tronco cerebral (Atwater, 2001). Se ha sugerido que esta percepción binaural se origina en el colículo inferior del tronco cerebral (Borisyuk, Semple y Rinzel, 2002; Cotillon, Nafati y Edeline, 2000; Fitzpatrick, Roberts, Kuwada, Kim y Filipovic, 2009; Reedijk, Bolders y Hommel, 2013; Scott, Malone y Semple, 2009; Smith, Marsh y Brown, 1975; Spitzer y Semple, 1998), en el cual se conserva la diferencia de fase entre los dos tonos hacia la corteza auditiva por un disparo neuronal periódico con la misma frecuencia que el tono binaural (Spitzer, et al., 1998), y en los núcleos olivares superiores (Draganova, Ross, Wollbrink y Pantev, 2008; Oster, 1973), donde se integran las señales de sonido de cada oído por mediación de las neuronas binaurales. Añadir que estas neuronales binaurales del núcleo olivar superior tienen una función vital a la hora de determinar la ubicación de un sonido. A continuación, los impulsos nerviosos viajan a través de la formación reticular hacia el mesencéfalo y el tálamo (Swann et al., 1982) para continuar hacia las cortezas auditivas y otras regiones corticales (Draganova et al., 2008). Las neuronas binaurales son especialmente sensibles a esta disparidad de frecuencia entre los tonos binaurales y realizan el procesamiento de estas diferencias de fase interaural. Kuwada

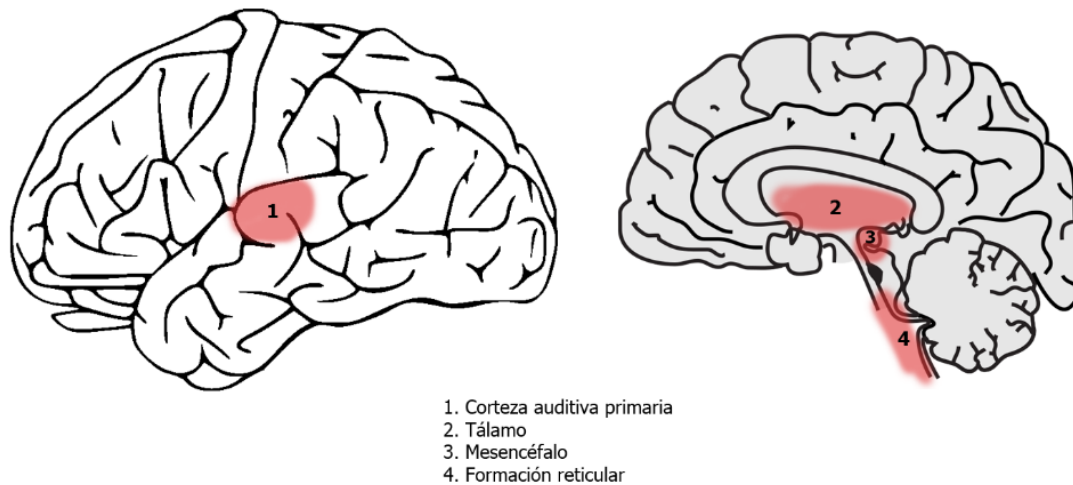


Figura 4.2.2: Áreas implicadas en el procesamiento de los tonos binaurales. Adaptada de OpenClipart.org.

et al. (1979) demostraron que las células del colículo inferior responden cíclicamente a los cambios dinámicos periódicos en la fase interaural en los estímulos binaurales, sin embargo, es probable que también sea debido a las neuronas sensibles a las diferencias de nivel interaurales (McFadden y Pasanen, 1975). Estas neuronas se activan mediante la estimulación de un oído y son inhibidas por estimulación del otro oído, de modo que la magnitud de la respuesta de la célula depende de los dos tonos. Por otro lado, se piensa que el sistema de activación reticular y el colículo inferior juegan un papel importante en esta percepción de los dos sonidos como uno solo (Kuwada et al., 1979; McAlpine, Jiang y Palmer, 1996; Reedijk et al., 2013; Turow y Lane, 2011) y parecen generar cambios en la excitación cortical que pueden ser monitoreados de manera objetiva con el EEG (Atwater, 2001). La Figura 4.2.2 muestra las áreas cerebrales involucradas en el procesamiento de los tonos binaurales.

El sistema de activación reticular, también conocido como el sistema de activación difusa,

está involucrado en la lucidez, la concentración y la conciencia. De modo que cuando tanto los estímulos internos como los externos no se encuentran en conflicto, el sistema reticular cambia la actividad de las ondas cerebrales de modo que se ajusta a la estimulación (Kasprzak, 2011). Como señala Kasprzak (2011), debido a que las características de frecuencia de las ondas sonoras son similares a las ondas cerebrales, el sistema reticular inicia el procesamiento, a través de la región cortical, de la información transportada por estas señales, creyendo que la información transportada por los tonos binaurales proviene de la actividad de las ondas cerebrales.

Debemos añadir, no obstante, que no todo el mundo es capaz de percibir los tonos binaurales. En un estudio se demostró que los tonos binaurales no podían ser percibidos por los pacientes con lesiones corticales asociadas con afasia grave (Barr, Mullin y Herbert, 1977). Además, se han encontrado diferencias en la percepción de estos tonos entre hombres y mujeres. Los hombres perciben los tonos binaurales en frecuencias más elevadas con respecto a las mujeres, aunque hay una importante superposición (Figura 4.2.3). Dichas diferencias han tratado de explicarse atendiendo a factores fisiológicos tales como las diferencias hormonales, la tasa metabólica y la temperatura corporal, añadiendo además otros factores culturales como pueden ser las diferencias en la atención, irritabilidad y distractibilidad (Tobias, 1965).

Los resultados de la investigación sugieren que el sonido puede modular la activación autonómica a través del *entrainment* (Regaçone et al., 2014; Trost y Vuilleumier, 2013) además de la potencia intracraneal y la sincronización de fase (Becher et al., 2015). Se ha sugerido que la sincronización que se muestra en el fenómeno de los tonos binaurales se produce

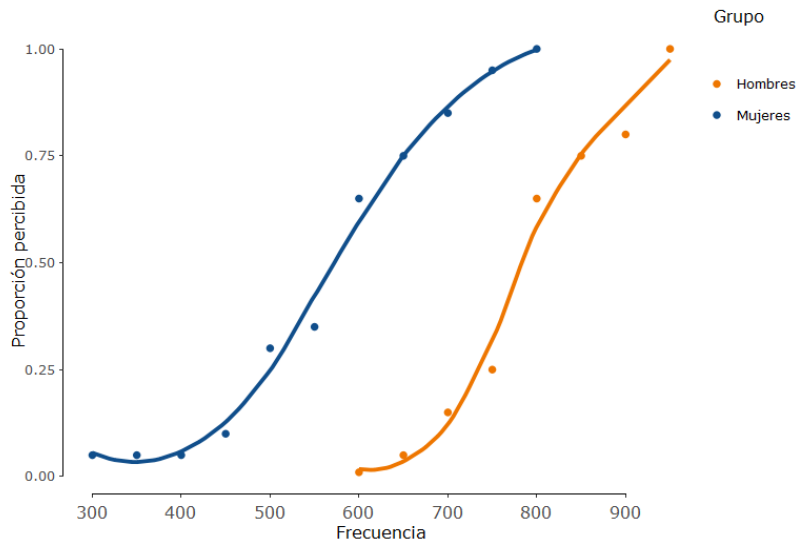


Figura 4.2.3: Diferencias en las frecuencias de percepción de los tonos binaurales en base al género del sujeto. Adaptado de Tobias (1965).

mediante el restablecimiento de fase¹ y el *entrainment* de las oscilaciones de excitabilidad neuronal al estímulo pertinente, los tonos binaurales en este caso, cambiando así la ganancia de respuesta y amplificando las respuestas neuronales. Ésto hace que las fluctuaciones rítmicas en la excitabilidad neuronal se alineen de forma que las fases de alta excitabilidad tenderán a coincidir con los eventos del sonido binaural (Lakatos, Karmos, Mehta, Ulbert y Schroeder, 2008; Schroeder y Lakatos, 2009a).

El *entrainment* puede ser definido como un proceso a través del cual dos osciladores rítmicos autónomos con frecuencias muy similares, pero ligeramente diferentes, interactúan, resuenan y se sincronizan (Cvetkovic, Powers y Cosic, 2009). Como ejemplos clásicos de *entrainment* podemos mencionar la sincronización de los ciclos de sueño y vigilia en humanos al ciclo de

¹El restablecimiento de fase en las neuronas ocurre cuando se cambia el comportamiento dinámico de una oscilación. Esto ocurre cuando un estímulo perturba la fase dentro de un ciclo oscilatorio y se produce un cambio en el período.

24 horas de luz y oscuridad (Clayton et al., 2005), la sincronización de los latidos del corazón a un marcapasos cardíaco (Cvetkovic et al., 2009), y el uso de la estimulación auditiva rítmica en la rehabilitación de las funciones motoras (Thaut y Abiru, 2010).

Dentro del fenómeno del *entrainment*, podemos dividirlo en *entrainment* exógeno y endógeno. El *entrainment* endógeno ocurre cuando es debido a nuestro propio cuerpo, por otro lado, el *entrainment* exógeno ocurre fuera de nuestro cuerpo, como por ejemplo a los patrones de discurso y ritmo de los aplausos (Néda, Ravasz, Brechet, Vicsek y Barabási, 2000). El *entrainment* no sólo ocurre debido a estímulos auditivos, sino que también es posible alterar la actividad de las ondas cerebrales a través de la vista y el tacto, ya que todos estos sentidos tienen acceso a la corteza cerebral a través del tálamo. Tanto los estímulos visuales como los auditivos, poseen unas características superiores para producir *entrainment* con una frecuencia de oscilación en el rango 1–30 Hz en comparación con los estímulos hápticos (Collura y Siever, 2009).

Karino et al. (2006) estudiaron las respuestas neuromagnéticas en la corteza cerebral durante la exposición a los tonos binaurales pudiendo obtener periódicamente potenciales evocados auditivos de estado estable² (*auditory steady-state response*, ASSR) provocados por los tonos binaurales con frecuencias bajas. El análisis espectral del campo magnético en cada uno de los canales de registro reveló que las respuestas evocadas por los tonos binaurales contenían un componente espectral específico de la frecuencia del tono binaural utilizado. La distribución espacial de los canales sincronizados por los tonos binaurales y la estimación de la

²La respuesta auditiva de estado estable es un potencial evocado auditivo provocado con tonos modulados que se puede utilizar para predecir la sensibilidad auditiva.

corriente mediante la norma mínima³ (*minimum-norm current estimates*) sugirieron múltiples fuentes generatrices del ASSR con tonos binaurales en las cortezas parietal y frontal, además de las áreas temporales, incluyendo ambas cortezas auditivas. Además, encontraron fuentes bilaterales en el lóbulo temporal, mientras que Barr et al. (1977) encontraron las fuentes temporales lateralizadas en el hemisferio izquierdo. Sus resultados apoyan el mecanismo de funcionamiento de los tonos binaurales por el cual las diferencias de frecuencia en los sonidos captados por cada oído convergen e interfieren en la vía auditiva central para generar frecuencias de actividad neuronal. Parece que tanto para los tonos binaurales como los monoaurales, los ASSR se localizan anterior y medialmente al giro de Heschl, dentro de la cisura de Silvio (Draganova, Ross, Borgmann y Pantev, 2002; Ross, Draganova, Picton y Pantev, 2003).

Cabe diferenciar en este punto los tonos binaurales de los tonos monoaurales. Los tonos monoaurales, por un lado, ocurren en al exterior, es decir, se logran aplicando la misma señal modulada en amplitud a ambos oídos simultáneamente. Sin embargo, los tonos binaurales ocurren de forma interna, es decir, una recepción de frecuencias ligeramente diferentes en cada oído que resultará en dos grupos de neuronas distintas activas cuya amplitud está modulada por la diferencia entre ambas frecuencias.

A pesar de la evidencia anterior, no todos los estudios confirman el fenómeno del *entrainment*. Así, Vernon, Peryer, Louch y Shaw (2009) midieron los cambios en el EEG durante la exposición a los tonos binaurales. Para ello, seleccionaron a 22 sujetos sanos y los dividieron en dos grupos, el cual uno de ellos fue expuesto a 10 intervalos de un minuto con

³La estimación de normas mínimas es un método de solución inversa ampliamente utilizado para reconstruir las fuentes corticales y las series de tiempo que subyacen a los datos magnetoencefalográficos.

tonos binaurales intercalados con 10 intervalos de un minuto sin ellos. Sus resultados no muestran que se produzca una FFR. Una posible explicación para la falta de *entrainment* en este estudio puede ser que se intercalaron periodos de un minuto con tonos binaurales seguidos de otro minuto sin ellos. Es posible que con estos tiempos tan cortos sean insuficientes o incapaces de producir *entrainment*, ya que otros estudios si han encontrado evidencia de *entrainment* tras la exposición a tonos binaurales con diferentes frecuencias y tiempos de exposición (Beauchene, Abaid, Moran, Diana y Leonessa, 2016, 2017; Brady y Stevens, 2000; Gao et al., 2014; Grose y Mamo, 2012; Hink, Kodera, Yamada, Kaga y Suzuki, 1980; Ioannou, Pereda, Lindsen y Bhattacharya, 2015; Karino, 2006; Karino et al., 2004; Kasprzak, 2011; Kennerly, 1996; Pratt et al., 2009; Schwarz y Taylor, 2005).

Es necesario mencionar que sí se han detectado cambios en el EEG con exposiciones de tan sólo 1000 ms (Karino et al., 2004). Esto nos apunta a la posibilidad de que haya otros factores relacionados con la detección (o no) del *entrainment*. Como sugieren Vernon et al. (2014) cabe la posibilidad de que la exposición continuada y prolongada a los tonos binaurales cause de alguna forma una habituación, reduciendo la posibilidad de identificar el fenómeno de la FFR a medida que el tiempo avanza. Esta posibilidad estaría en consonancia con investigaciones que muestran la habituación de los potenciales evocados al repetir estímulos auditivos (Barry, Cocker, Anderson, Gordon y Rennie, 1992). En un estudio reciente, Mihajloski, Bohorquez y Özdamar (2014) expusieron a sus participantes a ráfagas cortas de tonos binaurales (25, 50, 100 y 200 ms). Los resultados mostraron que con ráfagas de 100 ms se evocaban las mayores respuestas en amplitud y además encontraron que se producía una reducción del pico de amplitud con el aumento de la duración hasta su total desaparición a los 200 ms. Estos resultados concuerdan con los hallados por Guruprasath y Gnanavel (2015),

los cuales, por primera vez midieron las diferentes respuestas EEG durante la exposición a ráfagas de tonos binaurales y estimulación prolongada. Aunque no encontraron que se produjese FFR en ninguno de los grupos, sí se observó un aumento de potencia absoluta⁴ cortical en las bandas alfa (10–13 Hz) y beta (16–19 Hz) en el grupo de ráfagas con 12 Hz, mientras que en el grupo de 12 Hz continuo se observó un descenso en la potencia media absoluta para alfa y beta, aunque las diferencias no resultaron significativas. Algunos autores han intentado explicar estos resultados contradictorios hipotetizando la posibilidad de que no todas las frecuencias puedan producir un fenómeno de *entrainment* de la misma manera o bien que la atención al estímulo sea necesaria para que el fenómeno se produzca (Vernon et al., 2009).

Es importante enfatizar el papel que la atención al estímulo puede tener, ya que Schwarz y Taylor (2005) encontraron que cuando alguno de sus participantes poseía entrenamiento musical y percibía los tonos binaurales como dos sonidos diferentes en lugar de uno conjunto, no encontraron ningún cambio evidente en el EEG. Sin embargo, cuando los mismos participantes fueron instruidos para percibir los tonos binaurales simultáneamente como uno, un cambio en el EEG resultó ser evidente. Esto puede sugerir la necesidad de que, para que se produzca *entrainment*, sea necesario percibir a los tonos binaurales como uno sólo y no como dos sonidos separados, lo cual parece ocurrir solamente en personas con entrenamiento musical. Se desconoce el motivo detrás de ello, pero podríamos pensar que cuando se procesan ambos sonidos por separado, no supone ningún desafío para la corteza auditiva y no se produce una integración binaural, sino que cada sonido es percibido como diferente en cada oído. En este caso, la diferencia de frecuencias interaurales no debe ser muy

⁴La potencia absoluta es calculada por la potencia absoluta de la señal de dominio de la frecuencia calculada mediante la (FFR) de cada canal del EEG.

grande, ya que se percibiría como dos sonidos separados. Esta diferencia en el procesamiento binaural debería implicar diferencias estructurales en las cortezas auditivas en músicos como las que se han podido observar en estudios anteriores (Pantev et al., 1998; Schneider et al., 2002).

Schwarz y Taylor (2005) puntualizan que los cambios producidos por los tonos binaurales pueden ser más generalizados y no detectables en las regiones temporales (T₃/T₄), así como que la naturaleza específica y duración de dichos tonos puede influir en el resultado. Sería plausible que sólo ciertas frecuencias de los tonos binaurales tengan la capacidad de producir el fenómeno FFR, lo cual estaría en conformidad con los cambios encontrados en el EEG después de la presentación de ondas delta (3–4 Hz) y theta (6 Hz) (Karino et al., 2004, 2006; Pratt et al., 2009). Datos favorables a esta hipótesis han sido recogidos por Pratt et al. (2009) quienes informaron de un cambio mayor en el EEG con 3 Hz que con 6 Hz. Estos resultados parecen señalar que las frecuencias más bajas son más susceptibles a producir cambios de este tipo. No obstante, esta posibilidad no es congruente con todos los datos disponibles ya que autores como Grose y Mamo (2012) mostraron cambios claros en el EEG con las frecuencias gamma (40 Hz) y todos los participantes exhibieron FFR con los tonos binaurales de frecuencia baja, aunque los individuos con mayor edad detectaron los tonos binaurales con más dificultades cuando las frecuencias fueron más altas (gamma). Los autores indican que el fenómeno FFR puede ser provocado por tonos tanto en una región de baja frecuencia (390 y 430 Hz) como en una región de aproximadamente una octava más alta (810 y 850 Hz). Estas conclusiones serían parcialmente consonantes con McFadden et al. (1975) y la sugerencia que realizaron para la utilización de frecuencias altas en lugar de bajas en los tonos binaurales. De manera interesante, se ha encontrado que para la percepción de los tonos binaurales en frecuencias

altas (> 1.000 Hz) es necesario que el oyente no se encuentre fatigado (Licklider, Webster y Hedlun, 1950).

Nos encontramos diferentes posturas en cuanto a la explicación del funcionamiento o mecanismo por el cual los tonos binaurales modulan ciertos rangos de frecuencia electrocorticales. Si bien es cierto que varios autores abogan por defender que su funcionamiento ocurre por la FFR anteriormente explicada, otros no han encontrado fundamento empírico a esta propuesta. Otros autores explican esta sincronización como el resultado del incremento en la coherencia interhemisférica de las cortezas auditivas derecha e izquierda. La coherencia interhemisférica es un fenómeno de sincronía entre las oscilaciones neuronales de ambos hemisferios en un intento del sistema auditivo para solventar una percepción binaural desafiante mediante el aumento de la comunicación entre ambas cortezas auditivas, que a su vez conduce a un aumento de la sincronía de bloqueo de fase (Solcà, Mottaz, y Guggisberg, 2016).

Lo cierto es que no es sencillo medir el fenómeno FFR y aislar la FFR neuronal provocada por un estímulo tonal de otros elementos de FFR. A la hora de interpretar esta respuesta en seres humanos, la actividad eléctrica registrada por los electrodos del cuero cabelludo en respuesta a la estimulación tonal puede estar formada por al menos, tres componentes: El artefacto del propio estímulo, el potencial microfónico coclear⁵ y la respuesta neuronal de bloqueo de fase (Grose et al., 2012). Sin embargo, es posible solventar estas limitaciones. Grose y sus colaboradores (2012) ofrecieron una solución atractiva que consistió en emplear una medida electrofisiológica del tono binaural como un indicador de la codificación temporal

⁵El potencial microfónico coclear es un potencial coclear que se cree que se genera principalmente por las células ciliadas externas. Su detección en grabaciones se ha considerado un signo distintivo de la integridad de las células ciliadas externas y refleja la forma de onda del estímulo acústico.

de estructura fina⁶ (*temporal fine-structure coding*) que depende del bloqueo de fase neuronal pero no está sujeto a las complejidades de respuesta del FFR, es decir, una donde la frecuencia de respuesta no está presente en el estímulo. Con este procedimiento, los autores encontraron que la FFR se reducía cuando se utilizaban estímulos sonoros de alta frecuencia, además de apoyar la hipótesis de que es necesaria la sincronización neuronal con el estímulo portador a nivel mesencéfalo para que se produjese el procesamiento binaural.

Como hemos podido comprobar, los resultados no son enteramente consistentes, aunque tal y como señala Vernon et al. (2009) cuando se combinan tonos binaurales y *entrainment* visual (flashes de luces con una frecuencia determinada) se ha conseguido producir cambios en el EEG en las frecuencias alfa y beta (Moridis et al., 2010; Teplan et al., 2006; Timmerman et al., 1999). Este resultado sugiere un alto nivel de flexibilidad cortical observable en todos los rangos de frecuencia del EEG, y como tal, debe ser posible obtener *entrainment* en estas frecuencias. Otro aspecto que necesita ulterior investigación es si es necesario atender a los tonos binaurales o por el contrario, producirán el *entrainment* aunque esté por debajo de los umbrales de percepción consciente. Groen (1964) informó que estos tonos sí podían ser percibidos incluso cuando eran percibidos a 20 dB de sensación sonora (dB SL) por debajo del umbral audible en un oído, si el nivel en el otro oído estaba por encima o cerca de este umbral. Por otro lado, estos resultados son contrarios a los obtenidos por Gu, Wright, y Green (1995), quienes indicaron que para que los tonos binaurales sean detectados deben aproximarse al nivel de un sonido que pueda ser percibido en silencio, es decir, mayor que cero dB SL.

⁶La codificación temporal de estructura fina son cambios en la amplitud y frecuencia del sonido percibido por los humanos a lo largo del tiempo. Estos cambios temporales son responsables de varios aspectos de la percepción auditiva, incluidos el volumen, la percepción del tono y el timbre y la audición espacial.

4.3 SEGURIDAD DE LOS TONOS BINAURALES

Ante la posibilidad de que la presentación de tonos binaurales a los humanos pudiera suponer algún peligro para su salud, la investigación ha señalado que la exposición binaural no parece exhibir ningún efecto secundario. Conforme a los resultados obtenidos por Wahbeh, Calabrese y Zwickey (2007) tras la exposición continuada durante 60 días a los tonos binaurales, éstos no parecen tener ningún efecto secundario psicofisiológico en los sujetos entrevistados, es más, se reportó un aumento en la calidad de vida. No obstante, se ha informado de algunos casos en los que tras la aplicación tonos binaurales con frecuencias bajas (v.g., theta) se ha producido una sensación de náusea, mareo y/o dolor de cabeza (Bear, Connors y Paradiso, 2007). Adicionalmente, en base a las experiencias reportadas por los participantes del segundo estudio de esta tesis, tres participantes (9,3%) informaron de incomodidad y dolor de cabeza durante y tras la exposición a tonos binaurales de frecuencia alta (beta). Por otro lado, también es posible que la exposición a frecuencias theta, visuales o auditivas, pueda traer recuerdos reprimidos de vuelta al consciente (Budzynski, 1992). Finalmente, la utilización de los tonos binaurales también debería realizarse conociendo las frecuencias a utilizar y las aplicaciones de éstas, además de tener en cuenta la posibilidad de que ocurra este recuerdo de memorias reprimidas. Salvo estos pequeños efectos secundarios que se producen esporádicamente en algunos sujetos, podemos concluir con que generalmente son bien soportados y no causan ninguna complicación.

4.4 EFECTOS PSICOLÓGICOS Y FISIOLÓGICOS DE LOS TONOS BINAURALES

4.4.1 COGNICIÓN

Lane, Kasian, Owens y Marsh (1998) expusieron a 29 sujetos a 2 condiciones binaurales en las frecuencias: beta (16–24 Hz) y theta/delta (1,5–4 Hz) ambas enmascaradas con ruido rosa (*pink noise*). La tarea consistió en una tarea de reconocimiento con una duración de 30 minutos y durante 3 días consecutivos. Los resultados indicaron que tras la aplicación de los tonos binaurales en la frecuencia beta se observó un aumento en la detección de palabras además de un menor número de falsos positivos en las tareas de reconocimiento (véase la Figura 4.4.1). A su vez, los participantes expuestos a tonos binaurales beta mostraron una menor fatiga, menos cambios negativos en el estado de ánimo y una menor confusión en comparación con el grupo theta/delta medidos a través del Perfil de Estados de Ánimo (POMS). Cuando se aplicaron a los participantes los tonos binaurales en las frecuencias theta/delta se pudo observar un aumento en la confusión, el cansancio y las dificultades a la hora de realizar tareas que requerían concentración. Estas dificultades también se presentaron en la condición beta, aunque en menor medida. Sin embargo, los resultados sugieren que las ondas theta/delta producen un deterioro subjetivo en la capacidad para pensar con claridad. Según los autores, sus resultados muestran claramente cómo los tonos binaurales beta alteran los procesos psicomotores y afectivos, incluso sin que los participantes sean conscientes de los tonos binaurales.

Goodin et al. (2012) también intentaron determinar si la exposición a frecuencias beta y theta podría mejorar el rendimiento en tareas de atención sostenida. Se expuso a 45

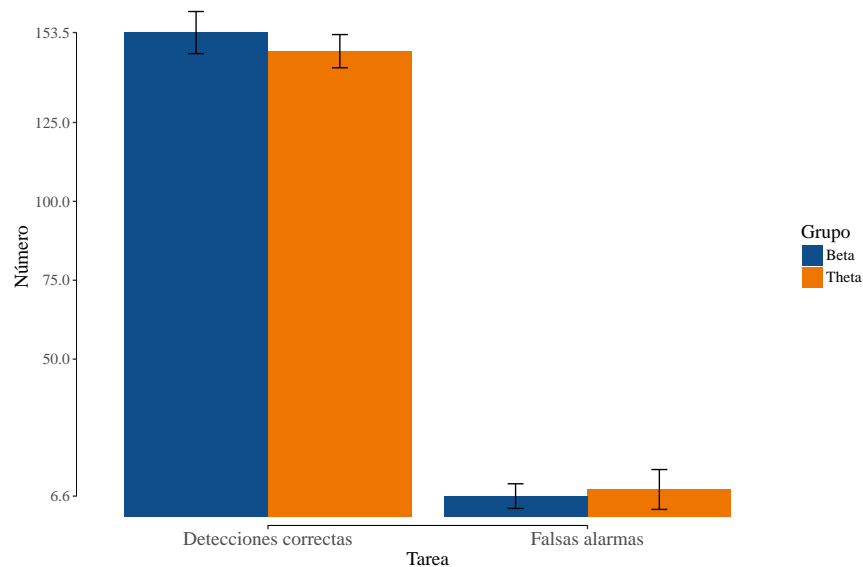


Figura 4.4.1: Diferencias en el número de detecciones correctas y falsas alarmas en la tarea de reconocimiento en las condiciones de estimulación binaural beta y theta. Adaptado de Lane et al. (1998).

participantes a frecuencias theta (7 Hz) o beta (16 Hz) durante un período de 2 minutos. Adicionalmente midieron los rasgos de personalidad con el modelo de los cinco grandes para determinar si el tipo de personalidad afecta las frecuencias corticales basales y el *entrainment*. En la tarea de atención sostenida, los autores presentaron letras mayúsculas en el centro de una pantalla cada cinco segundos y se pidió a los participantes que pulsasen una tecla cuando apareciese una M mayúscula. La exposición consistió en 30 segundos de ruido blanco, 2 minutos con las frecuencias beta al oído derecho, 30 segundos con ruido blanco y 2 minutos de exposición con las frecuencias beta en el oído izquierdo. El proceso se repitió otra vez, pero cambiando la frecuencia a cada oído, esta vez con las frecuencias theta, de manera que se realizaron un total de 8 exposiciones, 2 exposiciones a beta y 2 a theta respectivamente en cada oído. Los resultados no mostraron diferencias significativas en la ejecución de la tarea.

Creemos que no tiene sentido esperar que ocurra el fenómeno FFR cuando sólo presentan los tonos a cada oído de forma separada, ya que por definición es necesario que se exponga a ambos oídos dos tonos con una diferencia pequeña en su frecuencia para que se produzca el *entrainment* cerebral.

Cabe la posibilidad de que 30 segundos de exposición sea un tiempo muy breve para producir *entrainment*, aunque se han detectado cambios en el EEG con sólo 1000 ms (Karino et al., 2004). Ante estas discrepancias, podemos asumir que sólo se produce *entrainment* cuando hay una diferencia entre las frecuencias expuestas a cada oído, y no si se percibe la frecuencia diana solamente de forma monoaural, es decir, un tono sinusoidal con una frecuencia constante no modulado en amplitud.

Kraus y Porubanová (2015) midieron por primera vez el efecto que tienen los tonos binaurales en el rango de frecuencias alfa en la memoria de trabajo. Para ello seleccionaron a 40 sujetos y se formaron dos grupos, a uno de los cuales se le expuso a tonos binaurales con una frecuencia de 9,55 Hz durante 12 minutos. Se tomaron medidas antes y después de la exposición a los tonos binaurales utilizando la tarea AOSPAN (*Automated Operation Span Task Operation Span Task*) que mide la memoria de trabajo. La tarea consiste en que la persona debe memorizar unas series de entre 3 a 7 letras presentadas al azar durante 800 milisegundos. Después de la presentación, los participantes deben realizar una sencilla operación matemática. Los resultados proporcionan evidencia de que tras la exposición a los tonos binaurales se produce temporalmente un efecto positivo en la memoria de trabajo en adultos sanos universitarios.

Guruprasath y Gnanavel (2015) quisieron dar respuesta a la pregunta de si es más efectiva

la utilización de ráfagas de tonos binaurales frente a la estimulación continua. Para ello, dividieron a 18 sujetos en dos grupos de nueve sujetos cada uno. En el primer grupo se expuso a los participantes a tonos binaurales de 12 Hz en ráfagas cortas seguidas de un periodo de presentación continuo, mientras que al segundo grupo se les expuso a tonos binaurales de 18 Hz de ráfagas cortas y nuevamente seguidas de un intervalo continuo. Se utilizaron unas frecuencias portadoras de 380–392 Hz, por un lado, y 380–398 Hz por el otro para cada condición experimental respectivamente. Las ráfagas cortas consistieron en 10 series de 1600 ms intercaladas por 800 ms de ruido blanco. Los registros de EEG mostraron un aumento de la potencia absoluta media cortical, la cual se calculó a partir del promedio de 19 electrodos para las frecuencias alfa y beta, después de la estimulación de ráfagas cortas, mientras que con la estimulación continua se obtuvo una disminución de la potencia media absoluta. Sin embargo, pese a estos interesantes resultados, los autores no pudieron encontrar indicios de FFR.

Por otra parte, Kennerly (1994) ha sido uno de los primeros en investigar los efectos facilitadores que tiene la exposición a tonos binaurales en la memoria a largo plazo. Este autor se centró en las frecuencias beta y cómo estas afectan el rendimiento en cuatro tareas de memoria. Las cuatro variables dependientes utilizadas fueron una prueba de recuerdo de una lista de palabras de 25 ítems, una prueba de reconocimiento de una lista de palabras de 25 ítems, la subprueba del WAIS-R símbolo-dígito y, por último, una tarea de recuerdo libre de dígitos. Para ello, dividió a 50 sujetos universitarios, asignados al azar, con una metodología de doble ciego, a dos grupos, un grupo de control y un grupo experimental. El grupo experimental escuchó los tonos binaurales, mientras que el grupo de control sólo fue expuesto a música instrumental sin ningún tono binaural incluido. Los resultados mostraron

incrementos significativos en las pruebas de recuerdo libre y en la tarea de retención de dígitos. Kennerly concluye que los tonos binaurales beta son una herramienta eficaz para facilitar la memoria de un recuerdo simple y la capacidad de atención.

Beauchene, Abaid, Moran, Diana y Leonessa (2016) en un estudio reciente intentaron determinar los efectos de los tonos binaurales en la conectividad cortical y asociar los cambios que se puedan producir con sus propiedades mientras se realizaba una tarea de memoria visuoespacial en la que los sujetos fueron instruidos para retener una imagen. Seguidamente, en el proceso de recuperación, se pidió a cada sujeto que comparase la imagen retenida y la actual e indicara si coincidían. Para la realización de esta tarea se seleccionaron a 28 sujetos a los que se les expuso a 6 condiciones, de las cuales 3 fueron de control (sin sonido, tono puro de 240 Hz y música clásica) y 3 experimentales (tres tonos binaurales de 5, 10 y 15 Hz respectivamente). Cada 5 minutos se cambió a una de las 6 condiciones a través de auriculares estéreo. Con el fin de minimizar el sesgo, todos los ensayos y todas las condiciones fueron asignados al azar a todos los participantes. La precisión en la tarea fue calculada como el número de aciertos correctos, tanto coincidencias (aciertos) como no coincidentes (rechazo correcto), dividido entre el número total de ensayos. Finalmente se calculó la diferencia entre la precisión al final (3,5–5 minutos de exposición binaural) y la inicial (0–1,5 minutos).

Sus resultados mostraron que el rendimiento de los participantes durante los tonos binaurales con 15 Hz (beta) fue significativamente más preciso que todas las demás condiciones. Esta condición de estimulación auditiva fue la única que produjo un cambio positivo en una medida de precisión. Respecto a los datos del EEG que recogieron, los análisis *post hoc* revelaron que la banda theta tuvo las mayores activaciones en las fases de mantenimiento y recuperación. Los investigadores concluyen que los tonos binaurales de 15

Hz no sólo influyeron positivamente en la precisión de los participantes durante el transcurso de los 5 minutos en un 3%, sino que además modificaron las propiedades de las redes corticales que sustentan la ejecución en la tarea. Por otro lado, en el resto de las condiciones, la precisión de los participantes disminuyó entre 1% y un 3%. Tanto la condición sin sonido como la exposición a tonos binaurales de 5 Hz produjeron una disminución en la precisión en la tarea, mientras que el tono puro de 240 Hz, la música clásica y 10 Hz obtuvieron las menores reducciones. El aumento observado con los tonos binaurales de 15 Hz lo explican apuntando a que esta frecuencia produce una alta sincronización dentro de la corteza auditiva (Fitzpatrick et al., 2009) y cae dentro de la banda beta que a menudo se asocia con la concentración activa.

La conclusión que los autores obtuvieron es que las redes se conservan mejor durante toda la tarea de memoria de trabajo y dicha conservación parece estar impulsada por bucles reverberadores que permiten un disparo neuronal sostenido y, por lo tanto, permiten que las representaciones cognitivas se mantengan en la conciencia (Goldman-Rakic, 1996). De esta forma, como señalan los autores, a medida que aumenta la precisión de la ejecución, disminuyen las diferencias relativas en la activación de la red entre el mantenimiento y la recuperación, siendo este el primer estudio que muestra cómo los tonos binaurales con 15 Hz mejoran la consistencia de las fuerzas relativas de conexión mejor que las otras condiciones de estimulación acústica y usa la ratio de conectividad para predecir el desempeño de la tarea de memoria de trabajo. Esta red gráfica fue creada para cada frecuencia y se calculó la sincronización de tiempo-frecuencia medir entre canales. Las redes se construyeron usando

los canales como los nodos y los valores de bloqueo de fase⁷ como peso. Finalizan señalando que los tonos binaurales de 15 Hz pueden ser utilizados de forma satisfactoria para aumentar el rendimiento de la memoria de trabajo.

Siguiendo con la línea de su investigación anterior, Beauchene et al. (2017) han continuado respondiendo a preguntas acerca de los tonos binaurales y su efectividad. En este estudio, el objetivo fue determinar si los tonos binaurales afectan positivamente a las redes corticales y la memoria de trabajo verbal. Para poder probar sus hipótesis, seleccionaron a 35 sujetos sanos sin ninguna deficiencia auditiva o neurológica los cuales fueron expuestos a seis condiciones, de las cuales, tres carecían tonos binaurales (controles) y 3 estuvieron formados por diferencias de frecuencias de la siguiente forma respectivamente: 1) sin sonido, 2) tono monoaural de 240 Hz y 3) música clásica. Por otro lado, los tonos binaurales utilizados fueron: 1) 5 Hz (240–245 Hz), 2) 10 Hz (240–250 Hz) y 3) 15 Hz (240–255 Hz), theta, alfa y beta respectivamente. Cada cinco minutos se fue cambiando el sonido al que se expuso a los sujetos. A su vez, se realizaron mediciones EEG en 16 canales estandarizados (Fp1, Fp2, F7, F8, F3, F4, T3, T4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, Fz y Cz) mientras los participantes escuchaban los diferentes tonos binaurales a la vez que realizaban la tarea *dual N-back* (32 sujetos realizaron el nivel 1 y dos el nivel 2 de esta tarea) durante 30 minutos.

Los resultados mostraron que la utilización de los tonos binaurales en la gama de frecuencia beta (15 Hz) produjo un aumento de la precisión relativa en la tarea *dual N-back* en comparación con el grupo al que no se le expuso a ningún sonido (Figura 4.4.2).

⁷Los autores calcularon los valores de bloqueo de fase convirtiendo primero las grabaciones del canal EEG en señales analíticas usando una transformada de Hilbert. Luego, la fase en radianes del h -ésimo canal denotada como $\varphi_h(t)$. La diferencia de fase entre el canal h -ésimo y el canal i -ésimo está dada por $\theta_{hi}(t) = (\varphi_h(t) - \varphi_i(t)) \bmod 2\pi$ y todos los pares de canales son comparados entre ellos a través del valor de fase de bloqueo definido como $PVL_{ht} = \frac{1}{N} \left[\sum_{k=0}^N \exp(j\theta_{ht}(k\Delta t)) \right]$.

Las condiciones experimentales de 5 y 10 Hz, por su parte, tampoco mostraron cambios significativos en comparación a la condición sin sonidos. Una posible explicación para el aumento observado en el rendimiento cuando se expuso a las frecuencias beta es que los tonos binaurales con 15 Hz produjeron el mayor cambio en la magnitud de la respuesta de frecuencia de la banda theta, aumentando el grado de la red funcional⁸, construida a partir de datos de neuroimagen y cuantificados utilizando métricas de redes gráficas, en los canales prefrontal y parietal y aumentando también la sincronización dentro de la red frontoparietal. Además, afectaron la magnitud de la respuesta del EEG en todos los canales, sin embargo, con la frecuencia theta (5 Hz) esta respuesta se redujo o mantuvo igual. La frecuencia beta produjo una mayor potencia dentro de la banda theta en los electrodos frontal y parietal izquierdo, ambas fundamentales en el rendimiento en tareas de memoria de trabajo.

Los tonos binaurales de 15 Hz produjeron una potencia significativamente mayor en todas las bandas de frecuencias del EEG en el electrodo prefrontal izquierdo (Fp1) en comparación con todas las demás condiciones de estimulación. Los autores concluyen que la red de actividad cerebral producida al escuchar los tonos binaurales de 15 Hz tiene una mayor transferencia de información global —medida que indica una mayor eficiencia de la red funcional— que la red basal producida por el rendimiento de la tarea y se explicaría gracias a que estos tonos aumentan el grado de actividad tanto en el hemisferio izquierdo como en el derecho (región frontal, centro temporal y parieto occipital). Estas áreas están implicadas en tareas de memoria de trabajo verbal de forma que se pueden utilizar los tonos binaurales de 15

⁸Las redes se analizaron utilizando la métrica de grado calculada con *Brain Connectivity Toolbox* (BCT) en Matlab. El grado del i -ésimo nodo, denominado D_i , es la suma de los pesos conectados al nodo. Mide la cantidad de información que llega al nodo desde otras regiones y se calcula como $D_i = \sum_{j=1}^n w_{ij}$ con $n = 16$ debido a la cantidad de canales del EEG.

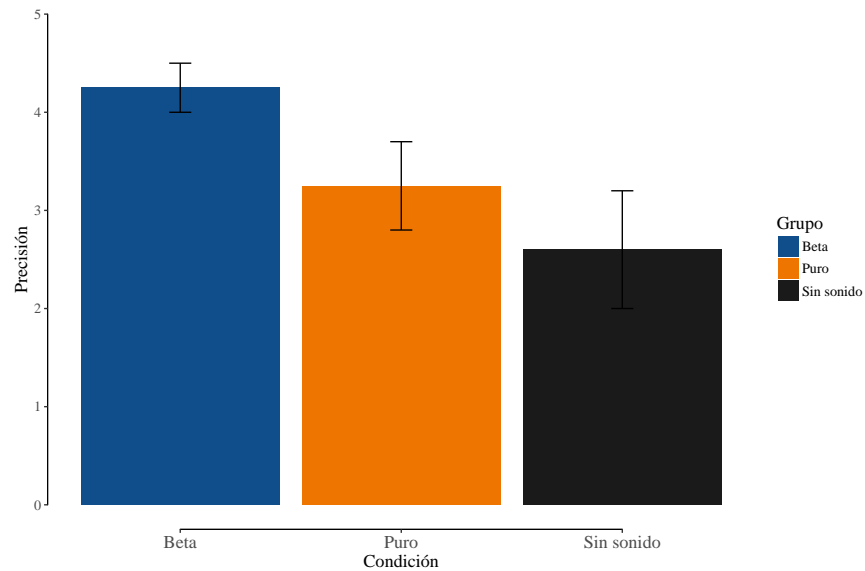


Figura 4.4.2: Precisión obtenida en la tarea *dual N-back* en las condiciones de estimulación binaural beta, tono puro y sin ningún sonido. Adaptado de Beauchene et al. (2017).

Hz para cambiar la respuesta de frecuencia y la conectividad de las redes corticales influyendo así el rendimiento de la tarea de memoria de trabajo verbal.

Friedrich, Du y Balt (2015) también intentaron mejorar la memoria, pero en este caso, a largo plazo mediante la presentación de tonos binaurales aunque utilizaron una frecuencia mucho menos estudiada, las ondas gamma (40 Hz). En este estudio se expuso a 58 sujetos a las ondas gamma y se registró el EEG durante 5 minutos. Los resultados indicaron una relación proporcional entre la ejecución de memoria a largo plazo y la actividad gamma. No obstante, consideramos que este estudio posee bastantes interrogantes y la conclusión de que hay una relación entre la memoria a largo plazo y los tonos gamma es discutible si no se ha pasado ninguna prueba de memoria que verifique dichas afirmaciones. Por otro lado, dividieron a los sujetos en dos grupos, uno con problemas en la MLP y otros sin problemas. Para hacer

esta división, no se menciona en qué criterios se basaron para decidir quiénes poseían estos problemas, tampoco nos mencionan por qué frecuencias están formado el tono binaural de 40 Hz, ni durante cuánto tiempo se realizó la exposición, solamente mencionan el tiempo de medición del EEG. Como podemos ver, ofrece una serie de dudas metodológicas importantes que hacen reducir enormemente su validez externa y nos indica cómo es necesario un mayor número de estudios experimentales.

Solcà et al. (2015) realizaron dos experimentos en los que utilizaron dos grupos, a uno les presentaron solamente tonos binaurales y al otro les presentaron tonos monoaurales como condición de control. Utilizaron de forma separada frecuencias alfa (10 Hz) y theta (4 Hz). En el primer experimento midieron la coherencia interhemisférica en la corteza auditiva utilizando las mediciones EEG registradas utilizando 128 canales y técnicas de localización de la fuente⁹. En el segundo, el objetivo fue evaluar si dicha coherencia estaba relacionada con algún efecto de comportamiento en una tarea de escucha dicótica, la cual requiere audición binaural. Se utilizó una tarea de escucha dicótica para poner a prueba la capacidad de los participantes a la hora de discriminar números presentados simultáneamente en diferentes oídos. Los autores concluyeron que la coherencia interhemisférica en la circunvolución de Heschl fue significativamente mayor en la banda alfa durante los 10 Hz de estimulación binaural en comparación tanto con la condición con 10Hz de tonos monoaurales como con la condición de reposo. Por otra parte, también se obtuvo una mejora en la prueba de dígitos dicótica con la estimulación monoaural de 4 Hz. Además, también pudieron verificar que que la coherencia interhemisférica se producía fundamentalmente en la corteza auditiva primaria,

⁹La localización de la fuente se utiliza para localizar la actividad eléctrica del cerebro y proporciona información útil para el estudio de las anomalías fisiológicas, mentales y funcionales del cerebro (Jatoi, Kamel, Malik, Faye y Begum, 2014).

aunque también había cambios en la corteza frontal y occipital. Los autores sugirieron que la coherencia en las frecuencias alfa no se producía debido a un fenómeno de *entrainment* debido a que no se produjeron de forma armónica. No obstante, existen otros estudios con estímulos rítmicos visuales en la banda alfa que muestran un incremento de la potencia del EEG en las frecuencias alfa y en sus frecuencias armónicas y subarmónicas (Toman, 1991; Walter, Dovey y Shipton, 1946). Solcà et al. (2015) apuntan que los efectos en las conexiones interhemisféricas de los tonos binaurales se limitan a la banda alfa debido a que es la banda principal de oscilación de manera espontánea y está implicada en la mayoría de las interacciones entre áreas corticales (von Stein, et al., 2000). Al no haberse encontrado un aumento en la potencia de las ondas alfa y theta del EEG durante la estimulación binaural, los autores no encuentran apoyo a la ocurrencia del fenómeno del *entrainment* y sugieren que lo que ocurre es un fenómeno de integración binaural que requiere una mayor interacción entre las cortezas auditivas derecha e izquierda. Adicionalmente, los autores justifican este rechazo del fenómeno del *entrainment* argumentando que la sincronización de la activación neuronal con la frecuencia del tono binaural, teóricamente, conduciría a un aumento de la amplitud de la frecuencia de EEG correspondiente, sin embargo, la sincronización ocurre debido al bloqueo de fase, el cual es independiente de la potencia. Por otro lado, en su segundo experimento no encontraron diferencias significativas en cuanto a las puntuaciones obtenidas en la tarea de escucha dicótica después de haber escuchado tonos binaurales o tonos monoaurales, pero sí encontraron diferencias significativas cuando compararon las puntuaciones obtenidas en la línea base y tras la exposición en las dos condiciones, mostrando un mejor rendimiento en ambas.

Ioannou, Pereda, Lindsen y Bhattacharya (2015) midieron la señal EEG que se produjo

tras exponer a dos grupos de 16 participantes cada uno —músicos y no músicos— a tonos binaurales durante 1 minuto. Las frecuencias utilizadas variaron desde 1 a 48 Hz para cada condición, con o sin tono binaural y utilizaron una frecuencia portadora de 200 Hz para producir el tono diana. Los autores se centraron en medir la banda de frecuencia alfa y gamma del EEG en términos de potencia espectral y conectividad funcional¹⁰ cuantificadas por el valor de la sincronía de fase (bloqueo de fase). Los investigadores encontraron que la estimulación binaural en la banda alfa obtuvo las respuestas de estado estacionario¹¹ más altas en ambos grupos y, por tanto, que se produjo *entrainment* en la banda EEG alfa. Adicionalmente observaron que la potencia relativa alfa (la división de la potencia total alfa y la potencia total) fue mayor durante la exposición a tonos binaurales con la frecuencia alfa. Los autores finalizan con una conclusión de vital importancia para nuestro trabajo: se determinó que la escucha de tonos binaurales tuvo un impacto significativo en la estructura de la red de conectividad cortical. Estos efectos en la red de conectividad cortical tras la exposición binaural se verían confirmados dos años después por los obtenidos por Beauchene et al. (2016, 2017), aunque sólo en la gama de frecuencias beta.

Atwater (2001), por su parte, también quiso observar los cambios que ocurren en el EEG cuando un sujeto es expuesto a tonos binaurales complejos (múltiples frecuencias) y para ello expuso a 20 sujetos a estos tonos complejos. Primero se realizó la medida del EEG sin estímulo auditivo como línea base para luego realizar la exposición a los tonos binaurales durante 45 minutos. Durante la exposición binaural se realizaron seis mediciones EEG de 90 segundos cada uno para la condición delta y alfa y finalmente 90 segundos más tras la exposición. Los

¹⁰La conectividad funcional se define como la asociación o dependencia estadística entre dos o más series temporales anatómicamente distintas (Friston, 2011).

¹¹Las respuestas de estado estacionario se generan por actividad sincrónica de grandes poblaciones de neuronas a un estímulo temporalmente modulado (Brenner et al., 2009).

resultados mostraron una mayor amplitud delta y una disminución de la amplitud alfa en la región occipital tras la exposición a tonos binaurales. La disminución en la amplitud alfa, junto con el aumento de la actividad delta indicó una reducción en la excitación cortical (Rechtschaffen et al., 1968). Los cambios observados en la frecuencia delta en el transcurso de los tonos binaurales parecen sugerir una tendencia en la profundización de la relajación progresiva y a quedarse dormido. Cuando se realizaron las mismas mediciones, pero con tonos que no contenían tonos binaurales (tonos puros), los resultados no distinguieron la actividad occipital alfa y central delta de las ondas cerebrales durante los períodos de estímulo placebo a partir de las líneas de base. Los autores explican sus resultados teorizando que los tonos binaurales tiene un efecto directo sobre la actividad de las ondas cerebrales, y que dicho efecto implicaría la interacción de la estimulación del tono binaural con el ciclo básico de descanso y actividad con otros estímulos sensoriales y con la memoria de orden superior, así como con los procesos atencionales bajo el control de la formación reticular (Atwater, 2001).

Wahbeh, Calabrese, Zwickey y Zajdel (2007) aunque no encontraron soporte de que se produzca el fenómeno FFT tras la exposición a los tonos binaurales en cuatro sujetos sanos, si pudieron comprobar que los sujetos expuestos a los tonos binaurales con frecuencias theta de 7 Hz —133 Hz en el oído izquierdo y 140 Hz en el derecho— ocurría un efecto inesperado. Realizaron mediciones de ansiedad, estado de ánimo, memoria, atención, fluencia verbal y presión sanguínea. Observaron que el grupo experimental aumentó su puntuación en el cuestionario Perfil de Estados de Ánimo (*Profile of Mood State*; McNair et al., 1971). Concretamente aumentaba la puntuación en la depresión y una reducción de la ansiedad y la ira (Figura 4.4.3).

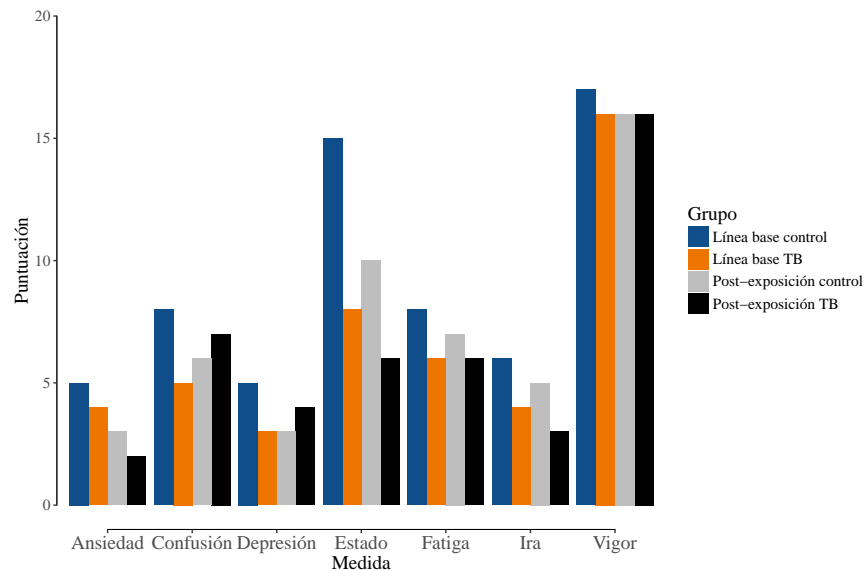


Figura 4.4.3: Reducción de la ansiedad e ira y aumento en la puntuación de depresión en la condición experimental expuesta a frecuencias theta. Adaptado de Wahbeh, Calabrese, Zwickey y Zajdel (2007). TB = Tono binaural.

También se pudo observar una disminución en la puntuación del test de recuerdo inmediato medido a través del test auditivo verbal de Rey (*Rey Auditory Verbal List Test*) en comparación con las medidas pretest en la condición theta y con el grupo de control, además de que durante la estimulación binaural se pudo observar que el EEG se aproximaba más a las frecuencias theta.

Estos resultados son congruentes con los estudios previos si tenemos en cuenta que una gran parte de la literatura relaciona las ondas lentas con estados de relajación, meditación y somnolencia, aunque como se mencionó con anterioridad, es cierto que las frecuencias theta tienen cierta implicación en fases concretas del proceso de memorización, pero todavía se desconoce qué efectos produce en la memoria la exposición binaural theta y qué estructuras están implicadas. Podríamos pensar que la estimulación theta implica a uno de los circuitos

neuronales responsables de la memorización, codificación y recuperación, ya que se ha propuesto que son procesos diferentes, tanto funcional como estructuralmente. Mientras que el recuerdo utiliza una vía que se desvía de CA1, cortando a través del subículo para llegar a la corteza entorrinal, la codificación parece estimular el CA1, el cual interactúa a su vez con la corteza entorrinal (Roy et al., 2017). Consideramos que el estudio de Wahbeh et al. (2007) podría haberse realizado con las ondas alfa y beta en lugar de theta para poder obtener (presumiblemente) mejoras en el recuerdo. Además, el tamaño muestral es muy pequeño ($n = 4$) reduciendo la potencia estadística y la validez de sus conclusiones.

Por otro lado, Ortiz et al. (2008) realizaron exposiciones a tonos binaurales a 18 sujetos y utilizaron las frecuencias theta, beta y ruido blanco¹² (5 y 13 Hz respectivamente) durante 15 minutos. La aplicación de los tonos se realizó durante un periodo de 15 días y dos veces al día. Se utilizó una lista de 1.917 palabras de uso frecuente de la lengua castellana de la que se seleccionaron 660 y controlando su longitud (de cinco a siete letras).

Los resultados mostraron un aumento significativo en el número de palabras recordadas después de la estimulación theta en comparación con los otros grupos experimentales (13 Hz y el grupo de control con ruido blanco). Además, la estimulación binaural beta redujo el número de palabras recordadas mientras que el ruido blanco no modificó el recuerdo. Los autores concluyen que el entrenamiento regular con estimulación auditiva de frecuencias tonales podría generar cambios significativos en el funcionamiento del cerebro asociados con la mejora de las funciones cognitivas. Debemos de ser cautelosos a la hora de incorporar estos resultados a los obtenidos por otros autores respecto a los tonos binaurales y la memoria,

¹²El ruido blanco es una señal aleatoria que tiene la misma intensidad a diferentes frecuencias, dándole una densidad espectral de potencia constante (Fernández, 1996).

ya que las diferencias entre las frecuencias se hicieron evidentes a partir del tercer día, mientras que, como hemos visto anteriormente el fenómeno del *entrainment* parece ocurrir relativamente rápido.

Crespo, Recuero, Galvez y Begoña (2013), por su parte, evaluaron con dos experimentos si se produce *entrainment* durante la exposición a los tonos binaurales y si éste afecta a la atención ($N=18$ y 60 , respectivamente). Para tal fin, expusieron a los participantes a tonos binaurales durante 29 minutos. Los participantes fueron divididos en tres grupos; dos en los que se utilizó la estimulación binaural —uno mediante un producto comercial y el otro creado con un *software* gratuito— y un grupo de control al que se le presentó música sin tonos binaurales. El sonido comercial estaba formado por frecuencias theta y beta (4 y 16 Hz respectivamente y una frecuencia portadora de 200 y 250 Hz). El sonido creado por los propios autores del estudio con el *software* gratuito contenía cuatro frecuencias portadoras en theta (100, 200, 250 y 300 Hz) y beta (500, 650, 750 y 800 Hz). El registro del EEG se realizó con un montaje de 29 electrodos durante 20 minutos y el análisis espectral posterior estuvo formado por cuatro partes de 30 segundos libre de artefactos (línea base y a los 5, 10, 15 y 20 minutos). Tras 20 minutos la estimulación binaural cesó y los sujetos pudieron abrir los ojos y completar tres tareas diferentes: una prueba de la percepción de diferencias visuales que se utiliza para evaluar la atención y las habilidades perceptivas, una prueba de 5 dígitos utilizada para medir la velocidad de procesamiento y el EMAN-2, que se utiliza para medir la atención sostenida y la calidad de la atención. Los autores no encontraron diferencias significativas en la actividad cerebral, aunque como señalan, es posible que el tamaño de la muestra (6 por estimulación) fuese demasiado pequeño para examinar las diferencias atencionales entre los grupos.

4.4.2 ANSIEDAD Y ANALGESIA

Le Scouarnec et al. (2001) realizaron un estudio enfocado a la reducción de la ansiedad con el uso de la estimulación binaural. En éste, los experimentadores expusieron a 15 voluntarios con ansiedad moderada a tonos binaurales con frecuencia delta/theta por lo menos cinco veces a la semana y durante cuatro semanas. Se utilizaron tres tipos diferentes de condiciones estimulares presentadas mediante cintas (el rango de frecuencias y la compresión del sonido en una cinta puede ser una variable extraña), cada una con una duración de 30 minutos, pero las diferencias estribaron en las frecuencias utilizadas. La cinta A estaba formada por tonos binaurales delta más altos durante toda la cinta y theta en el medio y al final. La cinta B estaba formada por ondas theta y delta, a la vez que frecuencias altas theta y alfa más bajas (7,5–8 Hz). Finalmente, la cinta C era la más alta en cuanto a frecuencias delta, aunque con un patrón más suave en cuanto a los tonos binaurales en comparación con A y B. Sus resultados demostraron que con la exposición theta de tonos binaurales se redujo la ansiedad en los participantes con una ansiedad media previa. Adicionalmente, se comprobó que los participantes informaron consistentemente de una mayor facilidad para relajarse y dormir, además de un aumento en la calidad de vida.

El principal problema encontrado ha sido la falta de adherencia de los participantes a utilizar este tipo de sonidos todos los días y durante 30 minutos. No todos los sujetos parece que tengan constancia para hacerlo y quizá en este estudio se haya observado una mayor adherencia con motivo de terminar el estudio. Los autores creen que utilizando a diario los tonos binaurales, los resultados hubiesen sido mayores a los obtenidos. Sin embargo, pese a la reducción observada en los niveles de ansiedad, puntualizaron que existía una moderada correlación negativa entre la edad y la reducción de la ansiedad. Los autores hipotetizan

que podría ser porque los sujetos de mayor edad llevan más tiempo con esta condición emocional y, por tanto, resulta más difícil de tratar con este tipo de tratamientos cortos. También sugieren que, con la edad, la audición no es tan eficiente con respecto a los jóvenes, y eso podría afectar a la integración y percepción de los tonos binaurales por el cerebro. No obstante, hay que tener en consideración que la muestra de este estudio (15 sujetos) es nuevamente pequeña y los resultados no tienen por qué ser representativos. En estudios posteriores sería conveniente utilizar una muestra mayor para confirmar la influencia de la edad en la efectividad de los tonos binaurales y determinar si esta disminución de la efectividad se produce sólo al intentar reducir la ansiedad o si también ocurre con distintas frecuencias y distintas aplicaciones como, por ejemplo, en la atención y la memoria.

Los resultados de Padmanabhan, Hildreth y Laws (2005) resultaron ser consistentes con los obtenidos por Le Scouarnec et al. (2001) ya que los primeros informaron de una disminución del 26,3% en las puntuaciones en el inventario de ansiedad estado-rasgo (STA-I) en el grupo expuesto a tonos binaurales delta durante 30 minutos en comparación con una disminución del 11,1% en el grupo de control. Padmanabhan et al. (2005) sugieren que los tonos binaurales tienen potencial para producir un efecto ansiolítico en ámbitos hospitalarios cuando el uso de sedantes farmacológicos no es deseable por algún motivo procedimental.

Lewis, Osborn y Roth (2004) expusieron a sus participantes a tonos binaurales para evaluar los efectos analgésicos que estos pudieran tener. Para ello, seleccionaron a treinta pacientes que fueron sometidos a procedimientos bariátricos laparoscópicos (de *bypass* gástrico o derivación biliopancreática) y 30 pacientes que fueron sometidos a procedimientos lumbares (laminectomía o laminotomía). En cada grupo quirúrgico, 15 pacientes fueron expuestos a tonos binaurales y 15 escucharon una cinta en blanco. Los pacientes que fueron sometidos a

Tabla 4.4.1: Medias y desviaciones típicas de fentanilo por condición experimental

Condición	Media mg (DT)
Silencio ($n = 26$)	126 (65)
Música clásica ($n = 25$)	124 (66)
<i>Hemi-Sync</i> ($n = 25$)	28 (41)

Nota. Adaptado de Kliempt, Ruta, Ogston, Landeck y Martay (1999).

la operación bariátrica y que escucharon los tonos binaurales recibieron menos fentanilo por kilogramo y minuto que los que escucharon la cinta en blanco. La administración de fentanilo se redujo un tercio con respecto al grupo de control, aunque sin embargo, con los pacientes que fueron sometidos a la operación lumbar se utilizó la misma cantidad de analgésico en ambas condiciones. Los autores sugieren que esta diferencia con el grupo lumbar podría ser debida a que dichos pacientes respiraban óxido nitroso durante la operación y podría ser solventada con la utilización de aire y oxígeno.

Este estudio está en consonancia con los resultados obtenidos por Kliempt, Ruta, Ogston, Landeck y Martay (1999), quienes investigaron en un estudio aleatorizado doble ciego la modificación de la nocicepción inconsciente durante una intervención quirúrgica bajo anestesia general. Para ello seleccionaron a 76 sujetos que dividieron en tres grupos en función de la condición experimental: silencio, música clásica y tonos binaurales. En el grupo que utilizó la exposición a los tonos binaurales, los pacientes necesitaron una cantidad significativamente menor de fentanilo tanto en comparación con el grupo de música clásica como el grupo de control (Tabla 4.4.1).

Este estudio fue posteriormente replicado por Dabu-Bondoc, Vadivelu, Benson, Perret y Kain (2010), quienes utilizando los mismos tonos binaurales (*Hemi-sync*), encontraron los mismos resultados: el grupo que utilizó estos tonos requirió significativamente menos fentanilo durante la operación quirúrgica en comparación con los otros dos grupos, además de unas puntuaciones menores en el dolor postoperatorio. El análisis *post hoc* mostró que la diferencia fue significativamente menor entre el grupo expuesto a los tonos *Hemi-Sync* y el grupo de escuchó música y entre el grupo *Hemi-Sync* y el grupo control que no fue expuesto a ningún sonido, confirmando las conclusiones obtenidas por otros autores respecto a la efectividad de los tonos binaurales para producir analgesia.

En un estudio reciente, Zampi (2016) exploró la posibilidad de que los tonos binaurales pudiesen tener utilidad en la reducción del dolor crónico. Para este fin, utilizó un estudio cuantitativo de medidas repetidas cruzadas donde se seleccionó a 36 sujetos —de los cuales cuatro abandonaron— con diversos tipos de dolor crónico y realizaron dos tratamientos. Se dividieron a los participantes en dos grupos, uno utilizando tonos binaurales theta de 6 Hz, y el otro utilizando como placebo tonos de 300 Hz. La escucha de los tonos se realizó a diario, durante 14 días y por 20 minutos en cada exposición. Se tomaron las medidas del Inventario Multidimensional del Dolor (*Multidimensional Pain Inventory*) en el inicio del estudio, a los 14 días y a los 28 días. Los resultados encontrados indicaron que en ambas condiciones se observó una reducción del dolor crónico. El análisis *post hoc* de Bonferroni que comparó las dos medidas en los distintos momentos de evaluación observó una reducción mayor del 77% en el grupo de los tonos binaurales con respecto al grupo que fue expuesto a un tono puro, concluyendo así que es un método eficaz para reducir la intensidad del dolor percibido.

Weiland et al. (2011) utilizaron los tonos binaurales con una frecuencia de 10 Hz en

combinación con sonidos naturales y expuso aleatoriamente a 169 sujetos durante 20 minutos a una de cinco condiciones experimentales —sólo auriculares sin música, ruido ambiental, música acústica, bandas sonoras y tonos binaurales— para después completar el STAI con el fin de evaluar las puntuaciones de ansiedad. Los autores informaron de una reducción significativa en las puntuaciones de ansiedad del 10–15% hasta llegar a una ansiedad baja o nula tras la exposición a las frecuencias alfa. Sin embargo, también las condiciones expuestas a música acústica y sonidos ambientales redujeron la ansiedad.

Isik, Esen, Büyükerkmen, Kilinç y Menziletoglu (2017) informaron muy recientemente que la exposición a los tonos binaurales en la frecuencia theta produjo una reducción significativa en las puntuaciones de ansiedad en tan sólo 10 minutos de exposición antes de una operación dental en comparación con el grupo de control, el cual no escuchó ningún sonido (Figura 4.4.4). Los autores concluyeron que los tonos binaurales parecen ser una herramienta útil para reducir la ansiedad preoperatoria y recomiendan experimentar más acerca de ellos.

Wahbeh et al. (2007) fueron más allá de medir los cambios en el EEG y realizaron mediciones psicológicas y fisiológicas a 8 sujetos tras 60 días utilizando diariamente los tonos binaurales en la gama de frecuencias delta (0–4 Hz). Las medidas psicológicas tomadas fueron: depresión, ansiedad, estado de ánimo, absorción¹³ y calidad de vida. Las variables fisiológicas medidas fueron: cortisol, dehidroepiandrosterona (DHEA), melatonina, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), serotonina, dopamina, norepinefrina, peso corporal, presión sanguínea y proteína reactiva C. Realizaron estas medidas antes y después del tratamiento y encontraron cambios significativos en cuatro variables: calidad de vida, IGF-1,

¹³La absorción es un rasgo de personalidad cuyas puntuaciones altas indican que la persona se absorbe en sus imágenes mentales, particularmente en la fantasía.

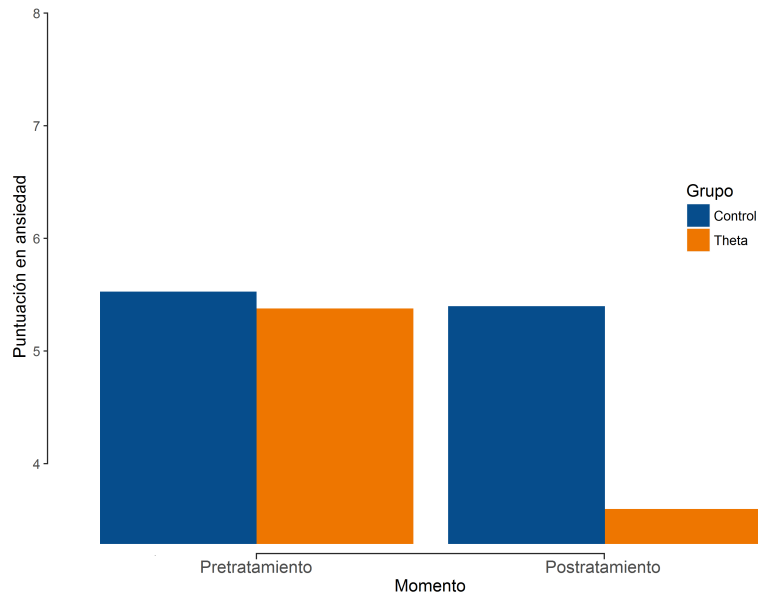


Figura 4.4.4: Puntuaciones en ansiedad obtenidas por el grupo expuesto a tonos binaurales theta y el grupo de control antes y después de la exposición. Adaptado de Isik et al. (2017).

ansiedad de rasgo y serotonina, aumentando la primera y disminuyendo las siguientes (véase Tabla 4.4.2).

En el estudio se optó por medir los niveles de IGF-1 ya que algunas compañías que venden audios con tonos binaurales en la frecuencia delta proclaman que aumenta los niveles de la hormona de crecimiento. No obstante, sus resultados no confirman dichas premisas, ya que, por el contrario, se observó una reducción significativa de los niveles de IGF-1.

Estos resultados resultan interesantes porque al mismo tiempo que se observa una disminución significativa de los niveles de la hormona de crecimiento, podemos ver una relación entre dicha hormona y los efectos beneficiosos en el rendimiento atencional (Oertel, Schneider, Stalla, Holsboer y Zihl, 2004). En consecuencia, a la hora de utilizar los tonos

Tabla 4.4.2: Puntuaciones en las medidas psicológicas y fisiológicas; línea base, puntuación tras la exposición y probabilidad

Medidas psicológicas	Base	Final	<i>p</i>	Mediciones generales	Base	Final	<i>p</i>
Depresión	6,38	5,00	,32	Peso en libras	169,00	170,00	,43
Ansiedad estado	32,63	38,88	,11	Sístole mm Hg	116,00	122,00	,23
Ansiedad rasgo	42,25	33,75	,004	Diástole mm Hg	74,13	75,50	,67
Perturbación del ánimo	24,12	16,62	,20	hsCRP mg/L	1,24	1,05	,47
Tensión/Ansiedad	10,63	8,75	,39	<i>Medidas Endocrinas</i>			
Depresión	2,38	3,89	,11	Eje HPA cortisol-am	5,64 ng/mL	8,6 ng/mL	,16
Vigor	12,50	14,50	,21	Mediodía	2,24 ng/mL	1,15 ng/mL	,53
Fatiga	12,00	8,13	,18	Tarde	1,29 ng/mL	0,31 ng/mL	,11
Confusión	7,25	6,88	,71	Noche	0,28 ng/mL	0,48 ng/mL	,47
Ira/Hostilidad	4,38	3,50	,28	DHEA	11,38 ng/mL	11,22 ng/mL	,89
Absorción	44,50	45,50	,69	Melatonina	33,11 pg/mL	29,21 pg/mL	,47
Respuesta a estímulos	11,38	13,25	,08	IGF-1	217,75 ng/mL	178,5 ng/mL	,01
Sinestesia	8,50	8,38	,89	<i>Neurotransmisores</i>			
Aumento cognitivo	9,38	8,88	,23	Serotonina	163,10 pg/gCr	106,09 pg/gCr	,02
Disociación	9,00	8,00	,23	Dopamina	40,50 pg/gCr	38,70 pg/gCr	,71
Reminiscencia vívida	3,13	3,38	,70	Norepinefrina	5,74 pg/gCr	4,28 pg/gCr	,23
Aumento de conciencia	3,13	3,63	,52				
Calidad de vida	84,63	90,75	,03				

Nota. HsCRP = proteína C reactiva ultra sensible, eje HPA = eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, DHEA= dehidroepiandrosterona, IGF-1 = factor de crecimiento insulínico tipo 1, Mm Hg = milímetros de mercurio, ng/mL = nanogramo/mililitro, pg = picogramo, gCr = gramo de creatinina. Adaptado de Wahbeh, Calabrese y Zwiczy (2007).

binaurales para algún fin, debemos tener muy en cuenta qué frecuencias utilizamos y cuál es nuestro objetivo. No obstante, creemos que el estudio de Wahbeh et al. (2007) tiene baja validez externa, ya que es un estudio piloto no controlado ni aleatorizado. Solamente se entregaron los CDs a los participantes y se tomaron las medidas pre y post tratamiento. Contrariamente a los resultados de Wahbeh et al. (2007) y Patterson y Capel (1983), McAuliffe (1983) encontró que es posible aumentar los niveles de serotonina mediante los tonos binaurales, concretamente con frecuencias de 10 Hz. Sería interesante en futuras investigaciones investigar si es posible tratar determinados trastornos asociados tanto a niveles bajos como altos de serotonina en el mantenimiento de la patología y en su génesis.

McConnell, Froeliger, Garland, Ives y Sforzo (2014) expusieron a 21 voluntarios jóvenes a tonos binaurales con frecuencias theta durante 20 minutos tras la realización un ejercicio para la relajación. Su objetivo fue medir el impacto que tenían estos tonos en la dinámica del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) como, por ejemplo, la variabilidad del ritmo cardíaco (VRC). Para este fin, indujeron la activación simpática en los participantes a través del ejercicio para luego comparar los efectos de los tonos binaurales con los de el placebo en la excitación autonómica posterior al ejercicio. Las conclusiones obtenidas fueron que la exposición prolongada a frecuencias theta en el grupo experimental se tradujo en una mayor activación parasimpática y una mayor retracción del simpático. Estas conclusiones concuerdan con la mayoría de los estudios anteriores, proporcionando una mayor evidencia de que la exposición a las ondas theta puede reducir la ansiedad y pueden ser utilizadas por sí mismas como método de relajación o combinarlo con otros métodos para obtener una mejora sinérgica.

Además de la utilidad que presentan los tonos binaurales para la reducción de la ansiedad, parecen también tener una especial utilidad en la meditación. En esta línea, Lavalley, Koren

y Persinger (2011) pusieron a prueba los efectos distractores (beta, 15 Hz) y facilitadores (theta, 7 Hz) de los tonos binaurales en el proceso de meditación. Para ello utilizaron dos grupos de participantes, uno con baja experiencia previa en meditación y otro de expertos en la misma, los primeros con una media de práctica de 8 meses y los últimos con 18 años. Tras la exposición binaural durante la meditación, los sujetos con más experiencia tuvieron un aumento significativo de la frecuencia theta en el lóbulo occipital derecho en comparación con el izquierdo en la condición facilitadora, distractora y de meditación. Estos resultados parecen señalar a que la condición distractora no interfiere con la meditación en estos participantes. Los investigadores explican estos resultados sugiriendo que, con la práctica, estos sujetos han adquirido competencias para mantener una meditación profunda sin distracciones. Sin embargo, los sujetos novatos no fueron capaces de mantener los niveles theta cuando se expusieron a las frecuencias distractoras.

Yamsa-ard y Wongsawat (2015) estudiaron la posibilidad de que con el uso de la estimulación binaural se pueda potenciar la frecuencia theta en el cerebro para mejorar la práctica de la meditación. Se realizaron dos mediciones EEG, una antes del experimento y otra medición siete días después. Cada participante debía escuchar un sonido de cinco minutos de duración que contenía una canción instrumental tocada en piano que además incorporaba los tonos binaurales con una frecuencia diana de 5 Hz. Emplearon tres métodos de análisis del EEG en la gama theta: la potencia absoluta, relativa y la coherencia. Después de siete días, estos autores pudieron comprobar que la mayoría de los valores de potencia absoluta y relativa se incrementaron tanto en las frecuencias theta como en las delta del EEG, especialmente en el área frontal. Los autores concluyeron que la utilización de los tonos binaurales con la frecuencia theta es un método recomendado que puede imitar de manera eficiente el efecto

de la meditación budista tradicional y sus beneficios a la hora de aumentar la potencia de las ondas theta y delta en el cerebro.

Abeln, Kleinert, Strüder y Schneider (2014) investigaron la posibilidad de mejorar la calidad del sueño en atletas profesionales a través de los tonos binaurales. Para tal fin, seleccionaron a 15 jóvenes atletas profesionales a los que se expuso a tonos binaurales en el sueño y durante 8 semanas con una frecuencia entre los 2 y 8 Hz. En cada sesión hubo una secuencia compleja de tonos. Primero se expuso a los participantes durante 22,5 minutos a tonos binaurales con frecuencias alfa de 8 Hz seguidos de una exposición durante otros 22,5 minutos a tonos binaurales theta con una frecuencia de 6 Hz. A continuación, se expuso durante 22,5 minutos a tonos binaurales delta con una frecuencia de 2 Hz y finalmente 22,5 minutos a theta, nuevamente con 4 Hz haciendo un total de 90 minutos. Los deportistas llevaron un diario de sueño el cual incluyó preguntas como: ¿a qué hora me fui a dormir? ¿cuánto tiempo tardé en dormirme?, un cuestionario de autoevaluación de la calidad del sueño y del despertar, así como del estado físico. Los resultados mostraron un efecto positivo en la calidad del sueño al despertar y una reducción de la somnolencia, aunque no influyó en la percepción del estado físico.

Conte et al. (2013) midieron el efecto que produce la exposición a frecuencias alfa binaurales en la variabilidad del ritmo cardíaco. Seleccionaron a diez participantes a los cuales se les pasaron los tests STAI, SII (*Strong Interest Inventory*) y el inventario de depresión de Beck (BDI) para cerciorarse de la salud mental de los sujetos. Las conclusiones tras estas observaciones fueron que la estimulación binaural alfa induce una mejora constante en la variabilidad total y en la actividad parasimpática.

4.4.3 CREATIVIDAD

Otra de las áreas en las que los tonos binaurales muestran efectividad es la creatividad. Se piensa que la creatividad está relacionada con el pensamiento divergente, el cual se refiere a la generación de múltiples respuestas a un problema dado, mientras que el pensamiento convergente apunta hacia una solución única y correcta de un problema (Guilford, 1967). Reedijk, Bolders y Hommer (2013) comprobaron si era posible que aumentase la creatividad con el uso de los tonos binaurales teniendo en cuenta las diferencias individuales en los niveles de dopamina estriatal medidas indirectamente a través de la tasa de parpadeo espontánea. Para ello, seleccionaron a 24 participantes dividiéndolos en dos grupos (tasa de parpadeo alta y baja) y los expusieron a tres condiciones de sonido binaural (alfa, 10 Hz; gamma, 40 Hz y control, 340 Hz). Cada sujeto pasó por las tres condiciones y realizó las tareas de pensamiento convergente y divergente. El orden fue contrabalanceado con estructura de cuadrado latino. Los resultados no mostraron evidencia que respalde la hipótesis de que los tonos binaurales influyen en el pensamiento convergente, no obstante, el pensamiento divergente sí se vio sistemáticamente beneficiado cuando se utilizaron los tonos binaurales en la gama gamma y alfa. Los autores señalaron que la efectividad de los tonos binaurales sólo pudo observarse en los participantes con una tasa de parpadeo baja. Una posible explicación es que una tasa de parpadeo baja se atribuye a un exceso de control (Olivers y Nieuwenhuis, 2006) y que este control excesivo produce una atención demasiado fuerte en un primer objetivo y por tanto deja sin recursos a un segundo. Precisamente, estos sujetos son los que se benefician de las frecuencias gamma, ya que se ha podido demostrar una reducción en la tasa de parpadeo tras la exposición binaural en individuos con baja dopamina estriatal (Reedijk, Bolders, Colzato y

Hommel, 2015).

Por otro lado, no se observó ninguna diferencia entre las frecuencias alfa y gamma en cuanto al pensamiento divergente ya que ambas producen resultados en la misma medida sobre él. Los autores afirman que los participantes que tienen una ratio de parpadeo baja se beneficiaron especialmente de los tonos binaurales con la frecuencia alfa, mientras que aquellos con altas ratios de pestañeo no les afectó o incluso se observaba un deterioro con las frecuencias alfa y gamma. Estos resultados podrían indicar que la tasa de parpadeo (como indicador de los niveles de dopamina del estriado) estaría mediando en los resultados de los tonos binaurales. Por otro lado, también sugieren que los tonos binaurales no activan o facilitan un proceso de sincronización neuronal particular, sino que apoya el bloqueo de fase neuronal en general (Kuwada et al., 1979).

Hommel, Sellaro, Fischer, Borg y Colzato (2016) trataron de encontrar evidencia de que los tonos binaurales en el rango de frecuencias gamma sesgan el control cognitivo hacia una flexibilidad mayor. Para ello, les pidieron a 40 participantes que realizasen el paradigma de la doble tarea (*dual-task paradigm*) que consiste en presentar a los sujetos dos tareas de forma simultánea (primaria y secundaria) utilizando como control la presentación de las tareas de manera individual. La tarea principal suele implicar una actividad auditiva, tal como el reconocimiento de palabras ya sea en silencio o con ruido. A los participantes se les dice que el reconocimiento de voz es la tarea principal y que cualquier tarea adicional es secundaria. La tarea secundaria puede implicar una tarea de memoria, una tarea de tiempo de reacción o una tarea de reconocimiento de patrones táctiles (Gosselin y Gagné, 2010). Sus resultados parecen sugerir que los estados de control cognitivo pueden ser activados de forma exógena, lo cual, como indican los autores, se opone a la idea tradicional de que el procesamiento

de estímulos y selección de la respuesta surgen de la competencia entre las operaciones de control endógenas y exógenas y las tendencias inducidas por el estímulo. Además, sugieren que los tonos binaurales proporcionan una oportunidad para mejorar la capacidad cognitiva ofreciendo a las personas herramientas para adaptar sus estados de control cognitivo a las demandas de la situación de forma automática, en este caso, la flexibilidad cognitiva.

Hiew (1995) utilizó una muestra de 19 sujetos a lo que dividió en dos grupos. El grupo experimental fue expuesto a los tonos binaurales complejos (*Hemi-sync*) enmascarados con música mientras que el grupo de control fue expuesto a la misma grabación pero sin tonos binaurales. Tras la exposición, todos los sujetos realizaron el cuestionario de experiencia subjetiva (SEQ-2D), el test de creatividad de Guilford y el test de garabatos (*Doodle test*). Hiew concluyó que sus resultados confirmaron la predicción de que no sólo las cintas de *Hemi-Sync (Deep 10 Relaxation)* producen un profundo estado de relajación en los usuarios, sino también observaron una calidad única en otra de las cintas de *Hemi-Sync (Surf)* que produjo una mejora en la experiencia creativa. Adicionalmente, con el test de los garabatos los sujetos pensaron en temas alejados de lo que estaba realizando, mostrando un aumento del pensamiento divergente a la vez que el rendimiento durante el test de creatividad de Guilford demostró que eran de hecho más creativos a la hora de encontrar usos alternativos para las palabras mostradas.

4.4.4 OTROS USOS

Otra de las áreas en las que se ha estudiado el efecto que producen los tonos binaurales es en la atención, específicamente en población de niños y adolescentes con trastorno por déficit de

atención. Así, El-Sayed, Larsson Persson y Rydelius (2002) encontraron que los niños con TDAH muestran un incremento en la actividad de las ondas theta y una menor actividad beta en el electroencefalograma. Por tanto, surge la pregunta: ¿qué pasaría si pudiésemos reducir las ondas theta y potenciar las ondas beta en estas personas?

Kennel, Taylor, Lyon y Bourguignon (2010) decidieron investigar qué efectos producía en la atención la exposición a tonos binaurales en niños y adolescentes diagnosticados con TDAH. Para ello seleccionaron a 20 participantes diagnosticados con este trastorno por un médico de atención primaria, psicólogo o psiquiatra. Se utilizaron CDs que contenían sonidos de la naturaleza en ambos grupos, sin embargo, el CD del grupo experimental contenía, además, tonos binaurales con frecuencias en la gama beta incrustados. El grupo de control incluía ruido rosa en lugar de tonos binaurales

En este estudio no se pudo observar una reducción significativa de los síntomas de inatención, aunque anecdóticamente, es cierto que tanto los sujetos como sus padres reportaron que durante la duración del estudio, los problemas que tenían los niños a la hora de realizar los deberes se redujeron. Uno de los padres también expresó que las notas mejoraron durante este período y la mayoría de estos padres pidieron una copia del CD tras el estudio para continuar utilizándola debido a los beneficios que obtenían. Estos resultados contradicen parcialmente los obtenidos por Frederick, Lubar, Rasey, Brim y Blackburn (1999) quienes concluyeron que la estimulación binaural beta de 18,5 Hz aumentó la amplitud del EEG en un 21%, sugiriendo que los tonos binaurales tienen la capacidad para modificar el patrón del EEG y que, en última instancia, se traducen en una mejora en la atención. En el estudio de Kennel et al. (2010) no se tomaron mediciones EEG, por lo tanto, no podemos saber si se produjo *entrainment*. En consecuencia, no podemos conocer las variables que podrían explicar la razón

de que no se hayan observado los efectos de los tonos binaurales.

Gao et al. (2014) midieron la potencia relativa (RP), el valor de bloqueo de fase y la información mutua cruzada (CMI) para poder rastrear los cambios en el EEG durante las exposiciones a los tonos binaurales y medir las variaciones de conectividad antes y durante las exposiciones a los tonos binaurales. Los investigadores realizaron dichas mediciones a 13 participantes sanos y midieron las frecuencias delta, theta, alfa y beta. Pudieron observar un aumento de la potencia relativa de las frecuencias theta y alfa, y una disminución beta tras exposiciones de 5 minutos de estimulación binaural delta y alfa, lo cual puede sugerir un enfoque para reducir la somnolencia y mejorar la concentración, que a su vez podría ser útil para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Además, los autores hacen una contribución importante al señalar que los tonos binaurales theta, podrían reducir la potencia relativa de la frecuencia beta del EEG y viceversa, mostrando la posibilidad de que los tonos binaurales pueden reducir o incrementar la potencia relativa de otras frecuencias diferente a la del tono presentado. Así mismo, cabe apuntar que no encontraron ningún indicio de *entrainment* cerebral. Concluyen que sus observaciones apoyaron la hipótesis de que tras el análisis PLV, los tonos binaurales pueden afectar a la conectividad funcional cerebral aumentando la conectividad entre el área anterior y posterior, aunque fueron detectadas sólo con el uso de las frecuencias delta, alfa y beta en la banda theta. Estos resultados están en sintonía con los encontrados por Karino (2006), los cuales apuntan hacia la idea de que el bloqueo de fase neuronal provocado por los tonos binaurales pueden influir en el procesamiento cognitivo en curso. Gao et al. (2014) señalan que se observaron diferentes CMI en diferentes frecuencias de tonos binaurales, durante delta y alfa, y una reducción en las áreas corticales temporal, frontal y occipital. Los autores sugieren

que los tonos binaurales delta y alfa podrían utilizarse como un tratamiento auxiliar en la esquizofrenia, ya que los pacientes que sufren esquizofrenia muestran una mayor coherencia intrahemisférica (Merrin, Floyd y Fein, 1989; Na, Jin, Kim y Ham, 2002; Wada, Nanbu, Kikuchi, Koshino y Hashimoto, 1998).

Schwarz y Taylor (2005) midieron los ASSR con el objetivo de poder confirmar la representación cortical de la fluctuación de los tonos binaurales cuando se presentan a un sujeto. Estos potenciales son la respuesta cerebral tras la exposición a un estímulo auditivo. Los sujetos tras la exposición a tonos binaurales con una frecuencia de 40 Hz presentaron una fuerte oscilación de banda en el EEG. Esta respuesta se observó en el electrodo CZ y poco a poco creció en amplitud durante los primeros 200 ms para mantenerse durante toda la duración del estímulo y finalmente desaparecer gradualmente después de unos ciclos tras el cese del sonido tras 200 ms. Los investigadores obtuvieron un interesante efecto y es que, cuando los sujetos que tienen educación musical (en este estudio, sujetos reclutados del departamento de música de la universidad) pudieron percibir el estímulo binaural como dos sonidos diferentes, es decir, en lugar de escucharlos como la combinación de los dos, lo percibieron como dos tonos diferentes, uno en cada oído. Al ser percibidos de esta manera, no se produjo ninguna ASSR, aunque después de que se les pidiera que atendiesen al tono binaural como un sonido total y único, se hizo evidente el potencial evocado. Estas observaciones van a la par con las encontradas por Schneider et al. (2002) y es que los músicos, parecen controlar mejor los potenciales evocados ya que tienen una corteza auditiva más desarrollada.

Colzato, Barone, Sellaro y Hommel (2015) seleccionaron a 36 sujetos, de los cuales 18 fueron expuestos a tonos binaurales en la frecuencia gamma (40 Hz) y a los 18 restantes se

les presentó un tono constante de 340 Hz durante tres minutos, antes y durante la tarea. Sus observaciones indican que la frecuencia gamma no provoca una mejora en supresión de la información irrelevante en la memoria de trabajo. Sin embargo, los tonos binaurales con frecuencias altas (gamma) sí tienen un impacto significativo sobre el efecto de precedencia global en la tarea de Navon. Esta tarea se refiere a que los aspectos globales de una escena se procesan más rápidamente que los detalles o características locales de la escena (May, Gutierrez y Harsin, 1995). Colzato y colaboradores pudieron comprobar que dicho efecto, de hecho, se reducía como resultado de su manipulación experimental, lo cual sugiere que la atención visual fue mayor además de una focalización más eficiente en la dimensión relevante que en la condición de control (véase la Figura 9). Una posible explicación es que los tonos binaurales gamma afecten a la elección entre las interpretaciones alternativas de un mismo estímulo —al igual que ocurre en la tarea de Navon— de una forma diferente que la elección entre los eventos de estímulos alternativos, conceptos alternativos verbales o respuestas alternativas (Hommel et al., 2016).

Además de exposiciones a tonos binaurales simples y continuos, también se han realizado estudios en los que se utilizaron audios que incorporaron varios intervalos de frecuencias durante determinados periodos de tiempo. Por ejemplo, Olmstead (2005) trató a niños con problemas de aprendizaje utilizando unas gafas de diodos emisores de luz blanca junto con auriculares incorporados. Se presentaron destellos luminosos conjuntamente con los tonos binaurales, empezando por 14 Hz y se aumentaba cada cinco minutos hasta alcanzar los 40 Hz. Una vez llegados a los 40 Hz, se volvía hacia atrás de igual forma hasta volver a los 14 Hz iniciales. Aunque la estimulación beta por sí sola no produjo mejoras significativas, cuando

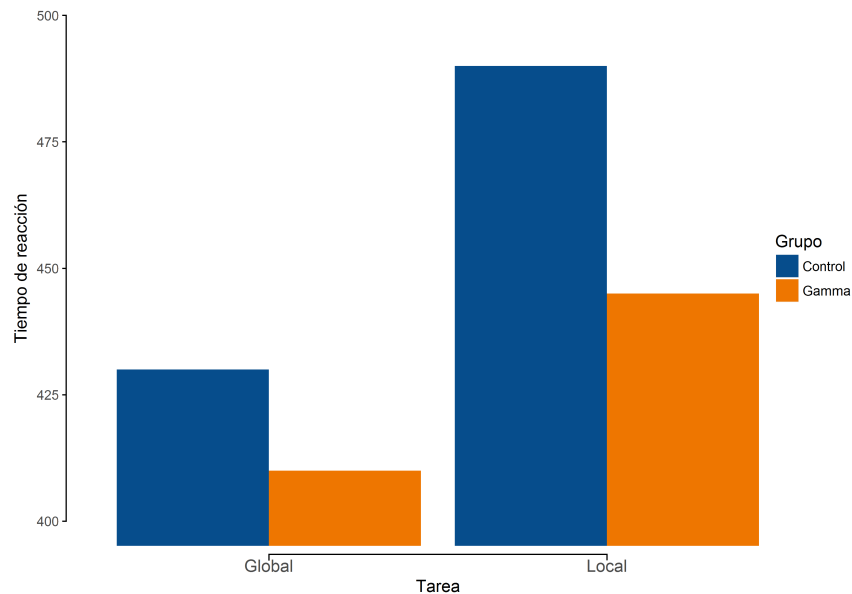


Figura 4.4.5: Media de los tiempos de reacción (ms) como una función de grupo (gamma vs. control) y nivel objetivo (global vs. local). Adaptado de Colzato, Barone, Sellaro y Hommel (2015).

utilizaron las frecuencias beta y gamma de manera alternante, observaron un beneficio en las habilidades de búsqueda de símbolos, codificación, aritmética y la prueba de dígitos del WISC. La gran mayoría de los estudios han utilizado frecuencias binaurales simples limitando el posible provecho de utilizar ambos, por tanto, nos encontramos ante otra variable que puede modular los resultados y que ha sido poco investigada.

*"Even a happy life cannot be without a measure of darkness,
and the word happy would lose its meaning if it were not
balanced by sadness. It is far better take things as they come
along with patience and equanimity."*

—Carl Jung

5

Objetivos e hipótesis de la Tesis Doctoral

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el grado y la dirección del efecto que los tonos binaurales tienen sobre la memoria, la atención, los niveles de ansiedad y la analgesia.

Evaluar la efectividad de los tonos binaurales en la memoria a largo plazo medida a través de las tareas de recuerdo libre y reconocimiento.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Explorar el posible efecto moderador en la eficacia de los tonos binaurales del tiempo y momento de la exposición y el tipo de sonido utilizado para enmascarar los tonos.

Establecer las diferencias en el resultado en las pruebas de recuerdo libre y reconocimiento entre las frecuencias beta y theta medido a través de la proporción de palabras recordadas correctamente y los índices de sensibilidad d' y sesgo c .

Determinar la implicación de los procesos de recolección y familiaridad afectadas por dichos tonos por medio del recuerdo libre condicionado al reconocimiento correcto.

Precisar si la afectación de la memoria es debida a la intervención de la presentación de los tonos binaurales en la fase de codificación o en la fase de recuperación.

5.3 HIPÓTESIS

Por un lado, hipotetizamos que la duración de la exposición a los tonos binaurales, el momento en el que se hace dicha exposición (antes de la tarea, durante o antes y durante) y el tipo de sonido utilizado para enmascarar el tono binaural juegan un papel fundamental a la hora de predecir la efectividad. Nuestras hipótesis fueron: 1) Es necesaria una exposición relativamente larga (10 minutos) para asegurarse de que se produce el *entrainment* cerebral. 2) La exposición antes y durante la tarea expresará la mayor efectividad, ya que implicará ambos

procesos de codificación y recuperación. 3) Los tonos binaurales sin enmascarar producirán los mayores efectos en comparación con el enmascaramiento con ruido rosa o música. El uso de los tonos binaurales con la frecuencia beta resultará en una mayor proporción de palabras recordadas correctamente en la tarea de recuerdo libre, por otro lado, en la tarea de reconocimiento, los participantes presentarán un mayor índice de sensibilidad d' y una mayor proporción en la probabilidad condicional para el recuerdo dado el reconocimiento. Por otro lado, en la condición theta los sujetos obtendrán una menor proporción de palabras recordadas correctamente, un menor índice de sensibilidad d' y una menor probabilidad condicionada al reconocimiento. Por último, hipotetizamos que el índice de sesgo paramétrico c de la teoría de detección de señales (TDS) en reconocimiento no diferirá de cero en ninguna de las dos condiciones de estimulación binaural.

6

Efficacy of binaural auditory beats in cognition, anxiety, and pain perception: A meta-analysis

Artículo en el segundo proceso de revisión en la revista *Psychological Research*.

6.1 ABSTRACT

Binaural auditory beats are a perceptual phenomenon that occurs when presenting separately to each ear two tones that slightly differ in their frequency. It has been suggested that binaural beats can influence cognition and mental states among others. The objective of this meta-analysis was to study the effect of binaural beats on memory, attention, anxiety, and analgesia. Twenty-two studies met our inclusion criteria for this meta-analysis. The results, based on 35 effect sizes, showed an overall medium, significant, consistent effect size ($g = 0.45$). Meta-regression results indicated that it does not seem be necessary to mask binaural beats with white noise or pink noise in terms of effectiveness, obtaining similar effects with unmasked binaural beats. Moreover, the findings suggest that binaural-beat exposure before and before and during the task produce superior results than exposure during the task. Time under exposure contributed significantly to the model indicating that longer periods are advisable to ensure maximum effectiveness. Our meta-analysis adds to the growing evidence that binaural-beat exposure is an effective way to affect cognition over and above reducing anxiety levels and the perception of pain without prior training, and that the direction and the magnitude of the effect depends upon the frequency used, time under exposure, and the moment in which the exposure takes place.

Keywords: Binaural beats, auditory beat stimulation, meta-analysis, memory, attention, analgesia.

6.2 INTRODUCTION

The presentation of two pure sinusoidal tones to each ear separately with a steady intensity, but with a slight difference in their frequency results in the perception of a single illusionary tone with a frequency equal to the mean frequency of the two tones and an amplitude that fluctuates with a frequency that equals to the difference between the two tones (Oster, 1973). For example, a two-tone exposure of 400 and 410 Hz to each ear separately will be perceived as a single tone with a frequency of 405 Hz that varies in amplitude with a frequency of 10 Hz (Moore, 2012). The information presented to each ear separately is processed and combined in a way that is perceived as a single unified percept by a phenomenon known as binaural integration (Lentz, He, & Townsend, 2014).

Previous research have indicated that binaural auditory beats initially originates in the superior olivary nuclei (Draganova, Ross, Wollbrink, & Pantev, 2008; Oster, 1973) and the brainstem (Hink, Koderá, Yamada, Kaga, & Suzuki, 1980; Smith, Marsh, & Brown, 1975), then moves to the reticular formation (Swann, Bosanko, Cohen, Midgley, & Seed, 1982) where it can subsequently be measured in the cerebral cortex as a frequency following response (FFR) through electroencephalographic (EEG) measurements (Hink et al., 1980; Oster, 1973; Smith et al., 1975). The term FFR refers to the tendency of the electrocortical activity of the brain to change the relative power and synchronize its neuronal activity to the same frequency as an externally presented stimulus (Huang & Charyton, 2008; Vernon, 2009). Several lines of evidence suggest that it occurs by a phase-reset and entrainment (phase-lock) of neuronal excitability to the binaural beats, which produces changes in response gain and amplifies neuronal responses that in turn causes the rhythmic fluctuations in neuronal

excitability to be aligned in such a way that the high excitability phases will be prone to coincide with the events of the stimulus (Lakatos, Karmos, Mehta, Ulbert, & Schroeder, 2008; Schroeder & Lakatos, 2009).

Recent research appears to validate the view that binaural beats are capable of altering functional connectivity between regions of the brain (Gao et al., 2014; Karino, 2006; Karino et al., 2004) as well as the connectivity of cortical networks (Beauchene, Abaid, Moran, Diana, & Leonessa, 2016, 2017; Ioannou, Pereda, Lindsen, & Bhattacharya, 2015). However, other researchers failed to find evidence of neural entrainment, challenging this assumption by suggesting that the increase in interhemispheric coherence between the auditory cortices, which expresses the synchrony between the neural oscillations of both hemispheres, is a form of the auditory system to solve a challenging binaural perception by increasing the communication between the two auditory cortices (Solcà, Mottaz, & Guggisberg, 2016).

Although there is no agreement upon the mechanism underlying binaural auditory beats (entrainment vs. interhemispheric coherence), there is growing support for the claim that binaural auditory beats affect cognition and psychophysiological states. Numerous studies have reported that binaural-beat exposure leads to psychophysiological changes. For instance, theta/delta-band frequencies have been used successfully to reduce anxiety levels (Isik, Esen, Büyükerkmen, Kilinç, & Menziletoglu, 2017; Le Scouarnec et al., 2001; McConnell, Froeliger, Garland, Ives, & Sforzo, 2014; Padmanabhan, Hildreth, & Laws, 2005; Wahbeh, Calabrese, Zwickey, & Zajdel, 2007; Weiland et al., 2011), and to increase hypnotic susceptibility (Brady & Stevens, 2000) and creativity (Reedijk, Bolders, & Hommel, 2013). Along similar lines, binaural beats have also been associated with improvements in attention and vigilance tasks (Colzato, Barone, Sellaro, & Hommel, 2017; Lane, Kasian, Owens, & Marsh, 1998), long- and

short-term memory (Beauchene et al., 2016, 2017; Garcia-Argibay, Santed, & Reales, 2017; Kennerly, 1994; Kraus & Porubanová, 2015; Ortiz et al., 2008; Wahbeh, Calabrese, & Zwickey, 2007), and perceived pain (Dabu-Bondoc, Vadivelu, Benson, Perret, & Kain, 2010; Ecsy, Jones, & Brown, 2017; Zampi, 2016). However, other researchers have not been able to confirm the effectiveness of binaural beats in some of these areas (e.g., attention). For example, Kennel, Taylor, Lyon, and Bourguignon (2010) found that exposure to binaural beats did not reduce inattention symptoms in children diagnosed with attention deficit disorder and hyperactivity. In the same vein of non-congruent results, Crespo, Recuero, Galvez, and Begoña (2013) failed to detect any improvement in attention measurements using a perceptual test of differences in a two-group design (experimental and control). These findings seem to indicate that the results between studies are somewhat inconsistent and/or that some experimental variables are moderating the results (e.g., cognitive function assessed, time under exposure, frequency used, type of sound to mask the binaural beat, or moment of exposure).

One can see a variety of scientific reports regarding binaural beats where some researchers found positive effects with binaural-beat exposure in certain cognitive functions, while others did not seem to find any effect in that same functions. Therefore, the aim of this meta-analysis was to evaluate the degree and direction to which memory, attention, anxiety levels, and analgesia requirements are affected by binaural-beat exposure with an eye to finding any pattern about the implied mechanisms, and the true expectations that can be achieved by the use of this technique. Furthermore, we explored the possible moderation effect upon binaural-beat efficacy of time under exposure, moment of exposure, and the type of sound used to mask the binaural beat.

6.3 METHOD

6.3.1 LITERATURE SEARCH AND SELECTION CRITERIA

We performed a systematic search on PubMed (Medline), IEEE, and ScienceDirect databases to identify relevant studies on the subject. The search was limited to English language papers, using the keywords "binaural beat", "binaural beats" or "binaural auditory beats" and were searched in these databases up to October 2017. The flowchart of the meta-analysis is displayed in Figure 6.3.1.

Two authors (M. Garcia-Argibay and J. M. Reales) independently reviewed the retrieved studies, rating results were compared, and where differences were noted, they were discussed and reconciled. The methodology, design, features, and results of each study were described and coded by the first author.

In order to be included in the meta-analysis, studies had to fulfill four criteria: 1) use of binaural auditory beats as treatment or experimental manipulated factor; 2) measures in memory, attention, anxiety, or analgesia; 3) experimental studies; and 4) the studies provided sufficient information to extract effect sizes (ES) from descriptive or inferential statistics.

The literature search yielded 68 studies of which 43 were excluded since the studies did not meet the inclusion criteria for the meta-analysis. Three additional studies could not be included since the data provided was insufficient for the effect sizes calculation. This resulted in a total of 22 studies ($k = 35$ ESs) that were included in the present analysis.

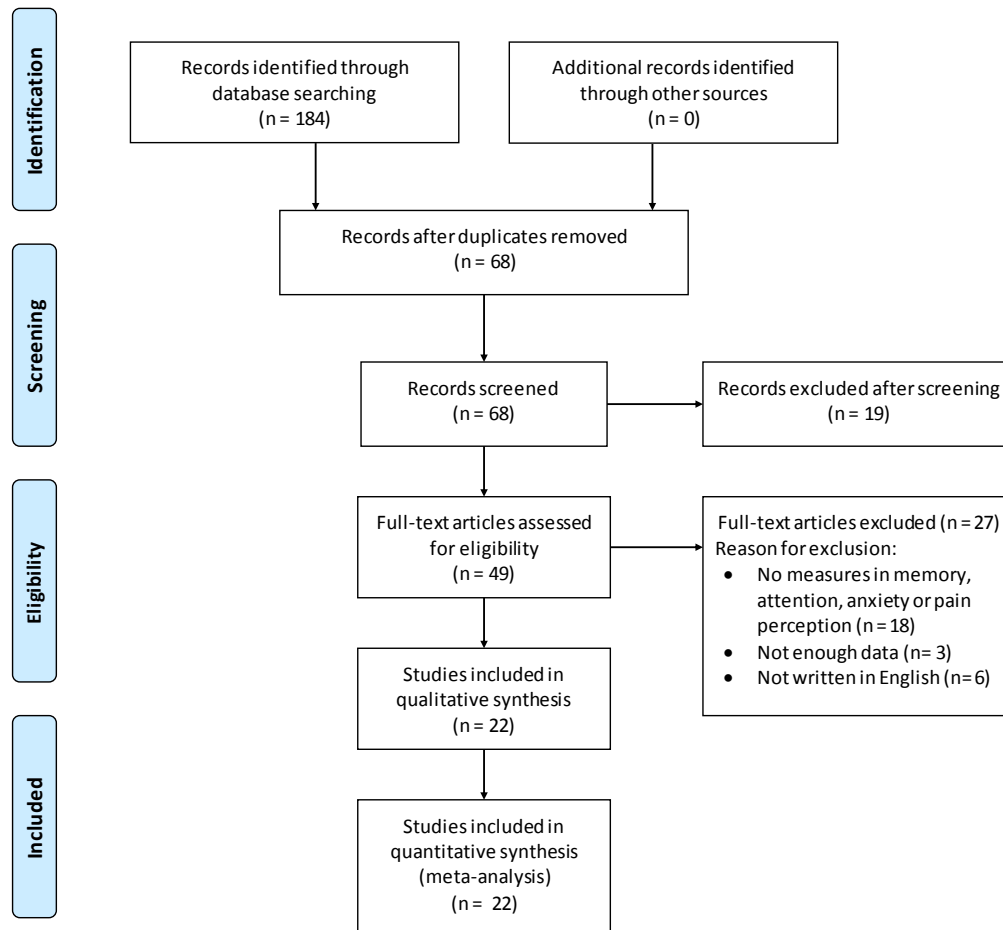


Figura 6.3.1: Flow chart of literature search in the meta-analysis.

6.3.2 DATA EXTRACTION

The following information was extracted from the studies that met the inclusion criteria: surname of the first author, year of publication, study design, type of participant, binaural-beat frequency used, time under exposure, moment of exposure, comparison group, type of sound used to mask the binaural beat (if any), number of participants in each condition, and outcome measurement.

6.3.3 EFFECT SIZE CALCULATION

Cohen's d effect sizes (Hedges & Olkin, 1985) were calculated using the following equation:

$$d = \frac{M_t - M_c}{SD_{pooled}}$$

where M_t is the mean for the experimental condition, M_c is the mean for the control condition, and SD_{pooled} is the pooled standard deviation of the two groups, experimental and control. When means and standard deviations were not reported in the original study, effect sizes were calculated using F , t , r or p -values (Rosenthal, 1994) using the following equations as suitable:

$$d = \frac{2\sqrt{F}}{\sqrt{df}} = \frac{2t_{indep}}{\sqrt{df}} = \frac{2t_{dep}}{\sqrt{df}}$$

Effect size from p -values (independent t -test) were calculated using `compute.es` package in R. On the other hand, Hedges' unbiased estimate g was calculated using the following

equations as appropriate:

$$g = \frac{d}{\sqrt{\frac{N}{df}}} = \frac{r}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{\frac{N-1}{N}}$$

Table 6.3.2 summarizes the first author's surname, year of publication, sample sizes, Hedges' g , and sampling variance of the effect size for the included studies in the meta-analysis.

6.3.4 QUALITY ASSESSMENT

Before including the studies for meta-analysis, a quality assessment was conducted for each potentially relevant trial. This quality assessment was composed of eight items, and they were based on methodological questions regarding randomization, double-blinding, sample size, existence of a control group and baseline measurements, dropouts, and use of validated assessment instruments (Botella & Meca, 2015).

Each item of the quality score answered with "yes" received one point, whereas when answered "no" a zero was received. The criterion for determining the adequacy of the sample size was established based upon the median of the studies; studies with a sample size smaller than the median (29) were considered to be of low quality. All points were summed, being the maximum score 8. Thereafter, a simple linear regression was performed to determine the degree of influence on the absolute values of the effect sizes by the quality of the included studies. Results failed to show evidence of influence on effect size based on the quality of the included studies, $b = 0.06$, $t(33) = 0.98$, $p = .335$, $R^2 = .028$, which was corroborated by the Bayes factor, $BF_{10} = 0.471$, $r_{scale} = \sqrt{2}/4$, compared to the null model (intercept only). Although effect size is a measure that is not affected by sample size, we also assessed if this

Tabla 6.3.2: Surname, year of publication, grouping variable, size of the groups, ES, and sampling variance of the effect size

ID	Study	Moderator	n_t	n_c	g	Variance
1	Beauchene et al. (2017) β	Memory	34	34	0.138	0.06
2	Beauchene et al. (2017) θ	Memory	34	34	0.188	0.06
3	Beauchene et al. (2017) α	Memory	34	34	0.12	0.06
4	Beauchene et al. (2016) β	Memory	28	28	0.14	0.07
5	Beauchene et al. (2016) θ	Memory	28	28	-0.31	0.07
6	Beauchene et al. (2016) α	Memory	28	28	-0.28	0.07
7	Colzato et al. (2017a)	Attention	18	18	0.694	0.12
8	Colzato et al. (2017b)	Memory	20	20	1.098	0.12
9	Crespo et al. (2013)	Attention	20	20	0.274	0.10
10	Dabu-Bondoc et al. (2010)	Analgesia	20	20	0.676	0.11
11	Hommel et al. (2016)	Attention	20	20	0.666	0.11
12	Isik et al. (2017)	Anxiety	30	30	0.725	0.07
13	Garcia-Argibay et al. (2017) β	Memory	16	16	0.907	0.14
14	Garcia-Argibay et al. (2017) θ	Memory	16	16	-0.819	0.14
15	Garcia-Argibay et al. (2017) β	Memory	16	16	1.501	0.16
16	Garcia-Argibay et al. (2017) θ	Memory	16	16	-0.526	0.13
17	Kennel et al. (2010)	Attention	10	10	0.511	0.21
18	Kennerly (1996)	Memory	27	23	0.709	0.09
19	Kennerly (1996)	Memory	27	23	0.492	0.08
20	Kennerly (1996)	Memory	27	23	0.679	0.09
21	Kliempt et al. (1999)	Analgesia	25	26	1.634	0.11
22	Kraus et al. (2015)	Memory	20	20	0.681	0.11
23	Lane et al. (1998)	Memory	29	29	0.326	0.07
24	Lane et al. (1998)	Memory	29	29	0.424	0.07
25	Lewis et al. (2004)	Analgesia	15	15	0.895	0.15
26	McConnel et al. (2014)	Anxiety	10	11	0.47	0.19
27	Ortiz et al. (2008) θ	Memory	18	18	0.626	0.12
28	Ortiz et al. (2008) β	Memory	18	18	-0.323	0.11
29	Padmanabhan et al. (2005)	Anxiety	35	35	0.712	0.06
30	Reedijk et al. (2015) γ	Attention	24	24	0.827	0.09
31	Reedijk et al. (2015) α	Attention	24	24	0.426	0.08
32	Solcà et al. (2015)	Attention	18	18	0.689	0.12
33	Wahbeh et al. (2007a)	Memory	4	4	-1.217	0.59
34	Wahbeh et al. (2007b)	Anxiety	8	8	0.786	0.27
35	Wahbeh et al. (2007b)	Anxiety	8	8	0.666	0.26

Note. ES = Hedges' effect size; n_t = experimental group; n_c = control group

specific criterion of study quality was able to predict differences in effect sizes. Our results showed that sample size was not a significant predictor of effect sizes, $b = 0.003$, $t(33) = 0.85$, $p = .399$, $R^2 = .022$, $BF_{10} = 0.431$.

6.3.5 STATISTICAL ANALYSIS

The estimated effect size g (Hedges, 1981) and its variance were computed for each study. Heterogeneity was assessed across studies for each outcome by the Cochran's Q test with a chi-square distribution with $k - 1$ degrees of freedom, where k was the number of studies; the I^2 statistic, which measures the percentage of total variation between study effects (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2009; Higgins, 2003); and a Galbraith plot (Galbraith, 1988). A random-effects model with restricted maximum likelihood estimation (REML) was employed, as it cannot be assumed that the treatment effect of the selected studies are identical in the population (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2010) due to the fact that different periods of binaural-beat exposure, frequencies, and carrier tones have been used. REML estimations were used as they are more adequate since they do not underestimate the variances (Thompson & Sharp, 1999). For the random-effects model, effect sizes were weighted by the inverse variance, summing the within- and between-study variance $w_i = (v_i + \tau^2)^{-1}$, where τ^2 is the between-study variance and v_i is the within-study variance. Additionally, subgroup analyses were performed to reduce the heterogeneity among studies. Thus, effect sizes were grouped according to the outcome (i.e., memory, attention, anxiety, and analgesia) based on a random-effects model with REML estimation.

Furthermore, a weighted, multiple linear mixed-effects regression analysis was undertaken

using the inverse of the variance as the weight variable to determine the impact of relevant factors on the absolute values of the effect sizes. The regression has been weighted so that studies with lower variance have more influence in the analysis. Analysis of multicollinearity was assessed between all our predictor variables and Hedges' g using variance inflation factor (VIF) to avoid the inclusion of highly correlated predictor variables. Multicollinearity was determined as VIF and tolerance values greater than 10 and less than 0.1 respectively (O'Brien, 2007). Homoscedasticity and normality of regression residuals were assessed utilizing the Breusch-Pagan test (Breusch & Pagan, 1979) and a visual inspection of a normal quantile-quantile (Q-Q) plot, respectively.

The possible influence of publication bias was evaluated with a series of analyses: a funnel plot using the standard error (SE) of effect sizes (Peters, Sutton, Jones, Abrams, & Rushton, 2008; Sterne & Egger, 2001), a funnel plot with trim and fill method (Duval & Tweedie, 2000), the Egger regression asymmetry test (Egger, Smith, Schneider, & Minder, 1997), the adjusted rank correlation (Begg & Mazumdar, 1994), and the normal Q-Q plot (Wang & Bushman, 1998). Additionally, in order to analyze the possibility of p -hacking, a p -curve analysis was performed (Simonsohn, Simmons, & Nelson, 2015). The p -curve analysis was performed using the p -curve web application 4.06 (Simonsohn et al., 2015). P -curve analysis was complemented with a p -uniform analysis as it includes adjusted publication bias estimates. The p -uniform analysis was computed using the *puniform* package (Aert, Wicherts, & Assen, 2016). All statistical analysis was performed with *R* 3.4.1 (R Core Team, 2017) using the *metafor* package (Viechtbauer & Cheung, 2010).

6.3.6 STUDY DESCRIPTIONS

Twenty-two studies met inclusion criteria for meta-analysis, and the characteristics of the selected ones are summarized in Table 6.3.3. The total number of participants ranged from 4 to 35 in both the experimental ($M = 20.41$, $SD = 8.18$) and the control groups ($M = 20.32$, $SD = 8.04$), and the total time under binaural-beat exposure lasted between 4 to 130 minutes ($M = 26$, $SD = 27.83$).

Nine original studies researched the effects of binaural beats on memory. Beauchene et al. (2016, 2017) measured verbal and visuospatial working memory in the dual n-back task. Their results indicated that only beta-frequency binaural beats increased performance in both visuospatial and verbal working memory tasks compared to three control conditions—no sound, constant tone, and classical music—as well as to theta and alpha binaural-beat conditions. Colzato et al. (2017b) studied the effect that a 10-minute exposure to gamma-frequency binaural beats produced in the top-down control of feature bindings compared to the control group, wherein participants listened to a constant tone of 340 Hz. Results indicated that gamma binaural-beat exposure enhanced visual feature binding, but not visuomotor binding and thus improved selectivity in updating episodic memory traces. Kennerly (1994) investigated the effect of beta binaural-beat exposure for 45 minutes on the number of correctly recalled words in the recognition and free recall tasks and the performance in a digit-span task. The results showed that beta exposure increased the number of recalled words in the free recall task and the performance in the digit-span task compared to the control group that was exposed to instrumental music, but no differences were found in the recognition task. Kraus and Porubanová (2015) found significant improvement in

working memory capacity when participants were exposed to alpha-frequency binaural beats for 12 minutes while they performed the automated OSPAN task, in which subjects have to remember the order of a series of items while performing mathematical distracting tasks. Lane et al. (1998) compared the performance between the beta and theta conditions in a recognition task observing that beta-frequency binaural beat exposure produced a greater number of correct targets as well as a smaller number of false alarms, whereas participants exposed to theta-frequency binaural beats displayed a larger number of false alarms. Ortiz et al. (2008) explored the effect of beta and theta binaural-beat exposure for 15 minutes per day and for 5 days in a verbal working memory task. The researchers concluded that, contrary to the aforementioned studies, theta-frequency exposure resulted in a greater number of recalled words compared to the white noise and beta-frequency exposure condition. Wahbeh et al. (2007a) exposed participants to theta-band frequencies while they completed the Rey Auditory Verbal List test (RAVLT) obtaining a significant reduction in the number of recalled words compared to the control group. Garcia-Argibay et al. (2017) demonstrated that beta-frequency exposure during the encoding phase for 17 minutes increased both the number of correctly recalled words in the free recall task and the sensitivity index (d') in a recognition task. On the contrary, theta binaural-beat exposure reduced the number of correctly remembered words and the sensitivity index in free recall and recognition tasks respectively in comparison to when participants were exposed to white noise.

Six original studies researched the effect of binaural beats on attention. Colzato et al. (2017a) observed that gamma-frequency binaural beat exposure produced a smaller global-precedence effect when compared to the control condition that the authors attributed to an increased attentional focus. Hommel et al. (2016) demonstrated that cognitive control

can be influenced toward flexibility by listening to gamma-frequency binaural beats. This in turn displays that gamma-frequency binaural beats positively affect the ability to shift with flexibility between strategies and tasks to achieve an appropriate solution for a given problem. Reedijk et al. (2015) highlighted that gamma binaural beats enhanced attentional control eliminating the attentional blink in comparison to both alpha binaural beat and constant tone conditions. This effect occurs when two successive target stimuli embedded in a stream are presented quickly one after the other. When the second target is presented close in time to the first one, the former is often times not reported caused by a competition for attentional resources. Additionally, the authors pointed out that individual differences in spontaneous eye-blink rates determined the effectiveness of gamma binaural-beat exposure, eliminating the attentional blink only in individuals with low spontaneous eye-blink rates. In contrast, Solcà et al. (2016) could not find significant differences between monaural and binaural-beat exposure (beta and theta) on the dichotic digit task, both exhibiting enhancing effects when compared to the baseline. Crespo et al. (2013) and Kennel et al. (2010), on the other hand, could not find any significant improvement on attention evaluated by a perception test of differences and the performance in the Children's Color Trails Test 1 respectively, while subjects were exposed to beta- and theta-frequency binaural beats.

Three studies were found wherein the analgesic effect of binaural beats was assessed. Dabu-Bondoc et al. (2010) and Kliempt, Ruta, Ogston, Landeck, and Martay (1999) measured the amount of anesthesia used on patients who listened to complex binaural beats (Hemi-sync) that contained multi-layered frequencies (i.e., alpha, beta, theta, delta, and gamma). Results confirmed a considerable smaller analgesia requirement when subjects were exposed to binaural beats compared to the control group that was not exposed to any

auditory stimulus. Similarly, Lewis, Osborn, and Roth (2004) also obtained a reduction in the amount of anesthesia needed when patients were exposed to theta-frequency binaural beats in a laparoscopic bariatric surgery compared to the control group, which listened to a blank tape.

Four studies explored the effectiveness of the binaural beats on anxiety levels. Padmanabhan et al. (2005) and Wahbeh et al. (2007b) studied the effect of theta-frequency binaural beats on anxiety measured by the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) obtaining a significant reduction in anxiety scores compared to the control group, as well as an increase in quality of life scores. McConnell et al. (2014) on the other hand, measured the heart rate variability when participants were exposed to theta-frequency binaural beats, producing statistically significant differences in the sympathetic and parasympathetic activity compared to the control group, which in turn, indicated a greater self-reported relaxation. Isik et al. (2017) demonstrated very recently that a short exposure of 10 minutes to theta-frequency binaural beats produced a significant reduction of anxiety levels prior to a dental operation measured by the Visual Analogue Scale (VAS) compared to the control group that listened to a blank tape.

6.4 RESULTS

Prior to performing the meta-analysis, the data were evaluated for influential studies. As shown in Figure 6.4.1, the difference in fit standardized (DFFITS; Belsley, Kuh, & Welsch, 1980), the ratio of generalized variances (COVRATIO; Viechtbauer & Cheung, 2010), and

CAPÍTULO 6. EFFICACY OF BINAURAL AUDITORY BEATS IN COGNITION, ANXIETY, AND PAIN PERCEPTION: A META-ANALYSIS

Table 6.3.3: Study design, participants, frequency used, grouping, exposure time, number of subjects, outcome, selected group comparison, masking and moment of exposure of the included studies

Study	Study design	Participants	Grouping	Exposure	Frequency	N	Outcome	Comparison group	BB masking	Moment of exposure
Beauchene et al. (2017)	COC	Healthy adults	Memory	5	Beta	34	Visuospatial memory	Blank tape	Pure	During
Beauchene et al. (2017)	COC	Healthy adults	Memory	5	Theta	34	Visuospatial memory	Blank tape	Pure	During
Beauchene et al. (2017)	COC	Healthy adults	Memory	5	Alpha	34	Visuospatial memory	Blank tape	Pure	During
Beauchene et al. (2016)	COC	Healthy adults	Memory	5	Beta	28	Verbal working memory	Blank tape	Pure	During
Beauchene et al. (2016)	COC	Healthy adults	Memory	5	Theta	28	Verbal working memory	Blank tape	Pure	During
Beauchene et al. (2016)	COC	Healthy adults	Memory	5	Alpha	28	Verbal working memory	Blank tape	Pure	During
Colzato et al. (2017a)	RCT	Healthy adults	Attention	3	Gamma	36	Attention task	Constant tone	WN	Before and during
Colzato et al. (2017b)	RCT	Healthy adults	Memory	10	Gamma	40	Visual working memory	Constant tone	WN	Before and during
Crespo et al. (2013)	RCT	Healthy adults	Attention	20	Beta	60	Attention task	Music	Music	Before
Dabar-Bondoc et al. (2010)	RCT	Surgery patients	Analgesia	30	Complex	60	Amount of anesthesia	WN	Music	Before and during
García-Argibay (2017)	RCT	Healthy adults	Memory	17	Beta	32	Free recall task	WN	Pure	Before and during
García-Argibay (2017)	RCT	Healthy adults	Memory	17	Theta	32	Recognition task	WN	Pure	Before and during
García-Argibay (2017)	RCT	Healthy adults	Memory	17	Beta	32	Free recall task	WN	Pure	Before and during
García-Argibay (2017)	RCT	Healthy adults	Memory	17	Theta	32	Recognition task	WN	Pure	Before and during
Hommel et al. (2016)	RCT	Healthy adults	Attention	40	Gamma	40	Attention task	WN	WN	Before and during
Isik et al. (2017)	RCT	Healthy adults	Anxiety	10	Theta	60	Anxiety levels	Blank tape	Pure	Before
Kennel et al. (2010)	RCT	ADHD children	Attention	20	Beta	20	Attention task	Music	Music	During
Kennery (1996)	RCT	Healthy adults	Memory	45	Beta	50	Free recall task	Music	Music	Before and during
Kennery (1996)	RCT	Healthy adults	Memory	45	Beta	50	Recognition task	Music	Music	Before and during
Kennery (1996)	RCT	Healthy adults	Memory	45	Beta	50	Digit-span task	Music	Music	Before and during
Kliempe et al. (1999)	RCT	Surgery patients	Analgesia	63	Complex	76	Amount of anesthesia	Blank tape	Pure	Before and during
Kraus et al. (2015)	RCT	Healthy adults	Memory	12	Alpha	20	Working memory	Sea sounds	Pink noise	Before
Lane et al. (1998)	COC	Healthy adults	Memory	30	Beta	29	Recognition task (hit)	Theta BB	Pink noise	During
Lane et al. (1998)	COC	Healthy adults	Memory	30	Beta	29	Recognition task (FA)	Theta BB	Pink noise	During
Lewis et al. (2004)	RCT	Healthy adults	Analgesia	130	NR	30	Amount of anesthesia	Blank tape	Pink noise	During
McConnell et al. (2014)	RCT	Healthy adults	Anxiety	20	Theta	21	Heart rate variability	Pink noise	Pink noise	Before
Ortiz et al. (2008)	COC	Healthy adults	Memory	15	Theta	18	Verbal working memory	Baseline	Pure	During
Ortiz et al. (2008)	COC	Healthy adults	Memory	15	Beta	18	Verbal working memory	Baseline	Pure	During
Padmanabhan et al. (2005)	RCT	Surgery patients	Anxiety	30	NR	70	Anxiety levels	Blank tape	Music	Before
Reedijk et al. (2015)	COC	Healthy adults	Attention	3	Gamma	24	Attention task	Baseline	WN	Before and during
Reedijk et al. (2015)	COC	Healthy adults	Attention	3	Alpha	24	Attention task	Baseline	WN	Before and during
Sołtá et al. (2015)	RCT	Healthy adults	Attention	4	Alpha	18	Dichotic digit task	Baseline	Pure	During
Wahbeh et al. (2007a)	COC	Healthy adults	Memory	30	Theta	4	Verbal working memory	Blank tape	Pink noise	During
Wahbeh et al. (2007b)	UCT	Healthy adults	Anxiety	30	Delta	8	Quality of life	Baseline	Pink noise	Before
Wahbeh et al. (2007b)	UCT	Healthy adults	Anxiety	30	Delta	8	Anxiety levels	Baseline	Pink noise	Before

Note. COC = crossover controlled trial; RCT = randomized controlled trial; UCT = uncontrolled trial; NR = not reported; WN = white noise; BB = binaural beat; FA = false alarms.

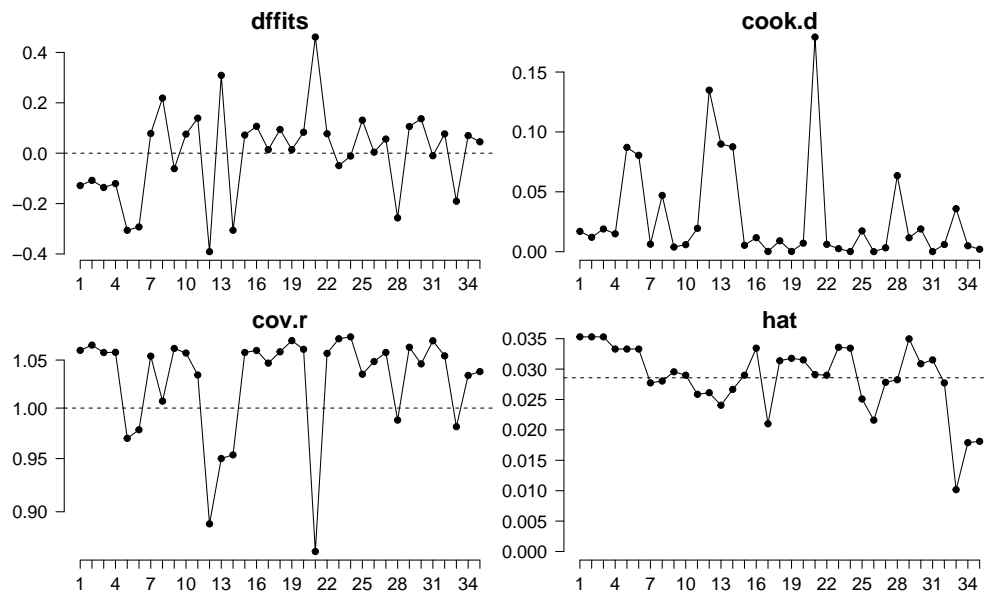


Figura 6.4.1: Plot of four outlier diagnostic statistics for every study; DFFITS = difference in standardized fits; cook.d = Cook's distance; cov.r = ratio of generalized variances; hat = leverages or hat values.

the Cook's distance (Cook & Weisberg, 1982) analyses identified study number 21 (Kliempt et al., 1999) as a possible outlier/influential study since it stands out significantly from the rest, whereas the hat values did not suggest so. In no case did we observe a Cook's distance or DFFITS greater than 1; all cases were below 0.2. The results from the leave-one-out sensitivity analysis displayed insignificant influences on the overall effect size and heterogeneity. The overall random-effects model presented an effect size of $g = 0.446$ 95% CI [.28, .62], $z = 5.11$, $\tau^2 = .16$, $I^2 = 61.34\%$, and after removing study 21, shifted to 0.41 , 95% CI [.25, .57], $z = 5.04$, $\tau^2 = .12$, $I^2 = 54.98\%$. Therefore, we decided to include all studies in the follow up analysis. A comparison of the effect sizes between the different groups can be seen in Figure 6.4.2.

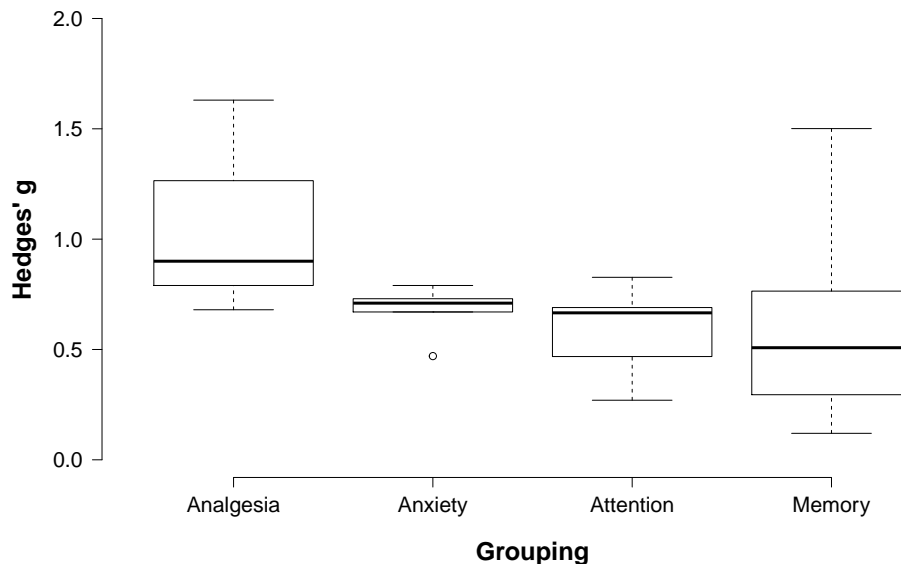


Figura 6.4.2: Comparison of the effect sizes between the different groups.

6.4.1 PUBLICATION BIAS

Due to the fact that we included in our analysis only published studies, there is a risk of publication bias, since studies that could not find statistically significant results may not be published, and therefore added to the meta-analysis. The Egger regression test did not reveal any significant publication bias ($z = -0.019$ $p = .984$), although, as shown in Figure 6.4.3, the funnel plot displayed a slight asymmetry to the left. The trim-and-fill analysis suggested that no studies were missing. This lack of publication bias was also supported by the Begg-Mazumdar rank correlation test, which did not reach significance ($\tau^2 = .12$, $p = .298$). Finally, the roughly linear shape of the normal Q-Q plot showed a symmetric distribution of the data, suggesting that non-significant studies have not been deleted and that the residual heterogeneity in the effect sizes was normally distributed (see Figure 6.4.4). After verifying that no significant bias effect was present in the data, a subgroup analysis was performed (i.e.,

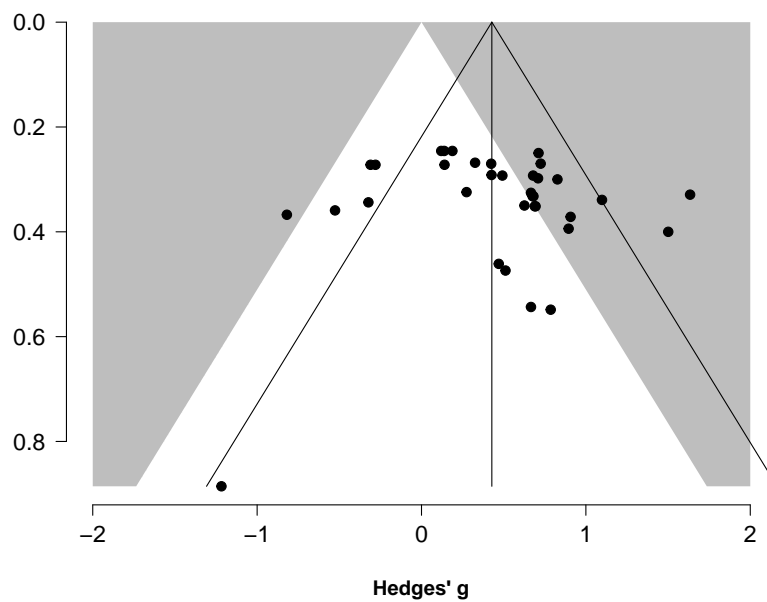


Figura 6.4.3: Funnel plot with pseudo 95% CI of the estimated effect sizes and its standard error in individual studies for the overall studies.

memory, attention, analgesia, and anxiety).

6.4.2 HOMOGENEITY

The test for heterogeneity of the included studies revealed evidence of a moderate amount of heterogeneity, $Q(34) = 86.30$, $p < .001$, $I^2 = 61.34\%$, 95% CI [42.53%, 80.39%], $\tau^2 = .16$, AIC = 59.41, log-likelihood = -27.71. The Galbraith plot provided complementary evidence of heterogeneity, displaying that two studies, number 21 and 33, fell outside the 95% CI (see Figure 6.4.5). Consequently, a random-effects model was performed stratified by subgroups due to the degree of heterogeneity measured by Q and I^2 (Ades, Lu, & Higgins, 2005). The amount of heterogeneity accounted for by the different subgroups was 33.98%, $Q(31) = 63.79$,

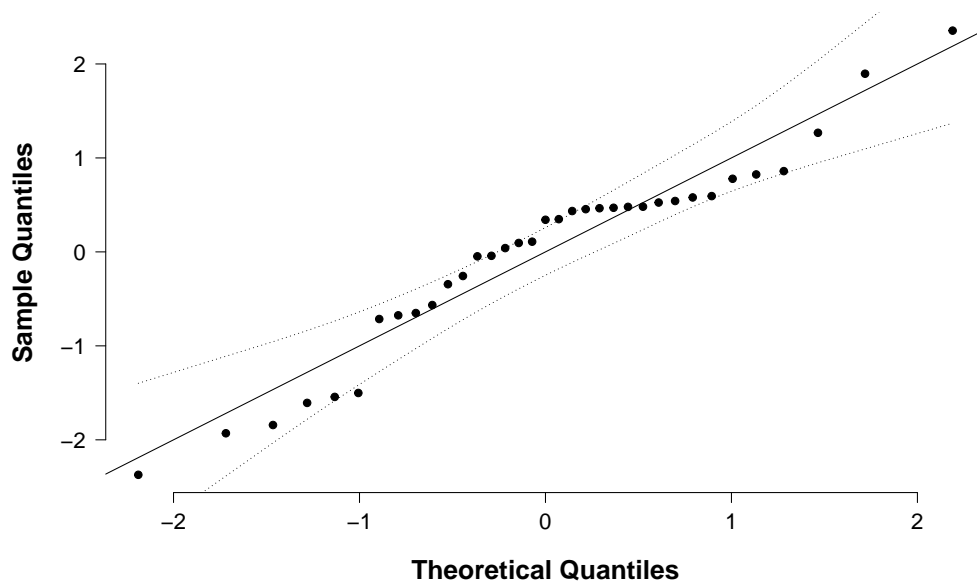


Figura 6.4.4: Normal quantile plot for the effect sizes plotted against the quantiles of the standard normal distribution. Dotted lines represent the 95% upper and lower CIs.

$p < .001$, $I^2 = 51.07\%$, 95% CI [27.61%, 77.31%], $\tau^2 = .10$, AIC = 55.24, log-likelihood = -22.62. Both models were compared using a likelihood ratio test (LRT). The LRT displayed a significant difference between the two models, $\chi^2(3) = 10.16$, $p = .017$, representing the latter a better fit for the data. Figure 6.4.6 summarizes the results from the subgroup analyses in a forest plot. As can be seen, most of the variability (69%) comes from the memory subgroup, $Q(19) = 56.61$, $p < .001$, in which 6 effect sizes revealed a hindering effect of binaural beats on memory in contrast to 14 effect sizes that showed positive effects. Conversely, attention, anxiety, and analgesia subgroups did not reach significance in the test for heterogeneity, $Q(6) = 2.19$, $p = .90$, $Q(4) = 0.31$, $p = .99$, and $Q(2) = 4.69$, $p = .10$, respectively.

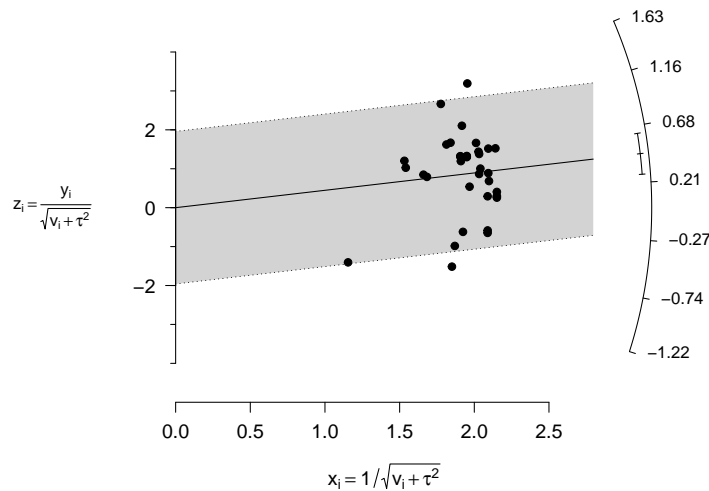


Figura 6.4.5: Galbraith radial plot with 95% CIs of the effects of binaural beats across studies. V_i = variance; Y_i = Hedges' g ; τ^2 = between-studies estimated variance.

6.4.3 P-CURVE AND P-UNIFORM

In order to investigate the possibility of p -hacking, a p -curve analysis was performed. P -curve analysis investigates the p -value distributions comparing them to the expected distributions to determine the presence of evidential values (Aert et al., 2016). This method converts the p -values for each study into z scores. Then, the sum of the z scores is divided by the square root of the number of p -values obtaining an overall z score that is compared to a null of 33% power. Results obtained from the continuous test using the Stouffer method suggested evidential value for the overall studies, $z = -7.99$, $p < .001$ (full p -curve with $ps < .05$) and $z = -10.31$, $p < .001$ (half p -curve with $ps < .025$). P -curve analysis estimated that the mean power was 86%, 90% CI [71%, 94%]. As can be seen in Figure 6.4.7, results are right-skewed, albeit slightly bimodal, thus suggesting the existence of evidential value. Five studies presented p -values

CAPÍTULO 6. EFFICACY OF BINAURAL AUDITORY BEATS IN COGNITION, ANXIETY, AND PAIN PERCEPTION: A META-ANALYSIS

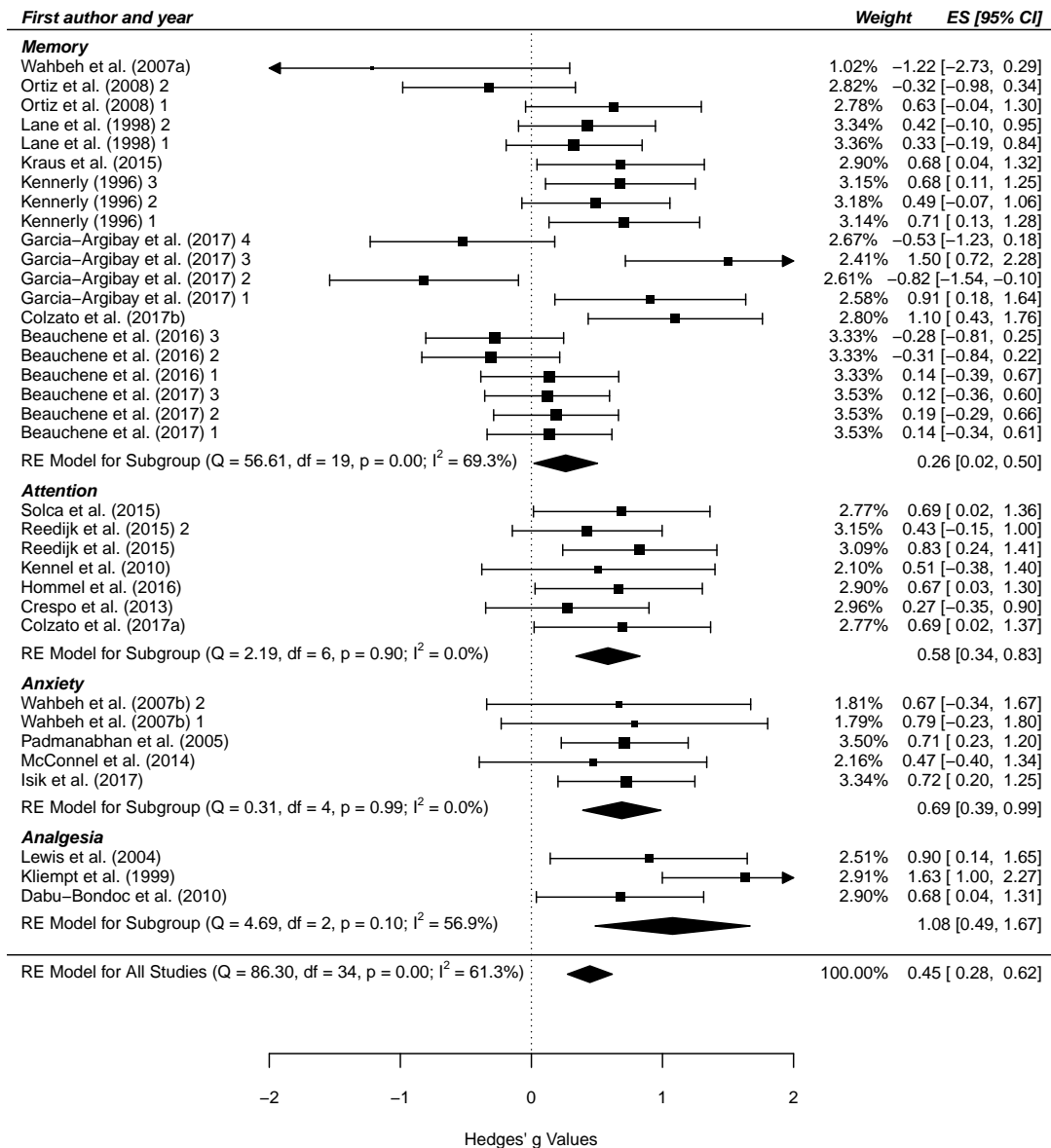


Figura 6.4.6: Forest plots of effect size estimates showing the results of the meta-analysis of cognition and mental states. Horizontal lines depict 95% CIs. Diamonds represent total effect sizes. The size of the squares varies according to the weight of each study in the analysis.

between .04 and .05, which indicates weak evidence of effectiveness. Furthermore, results from the p -uniform publication bias test did not reveal evidence of publication bias ($z = 0.23$, $p = .409$).

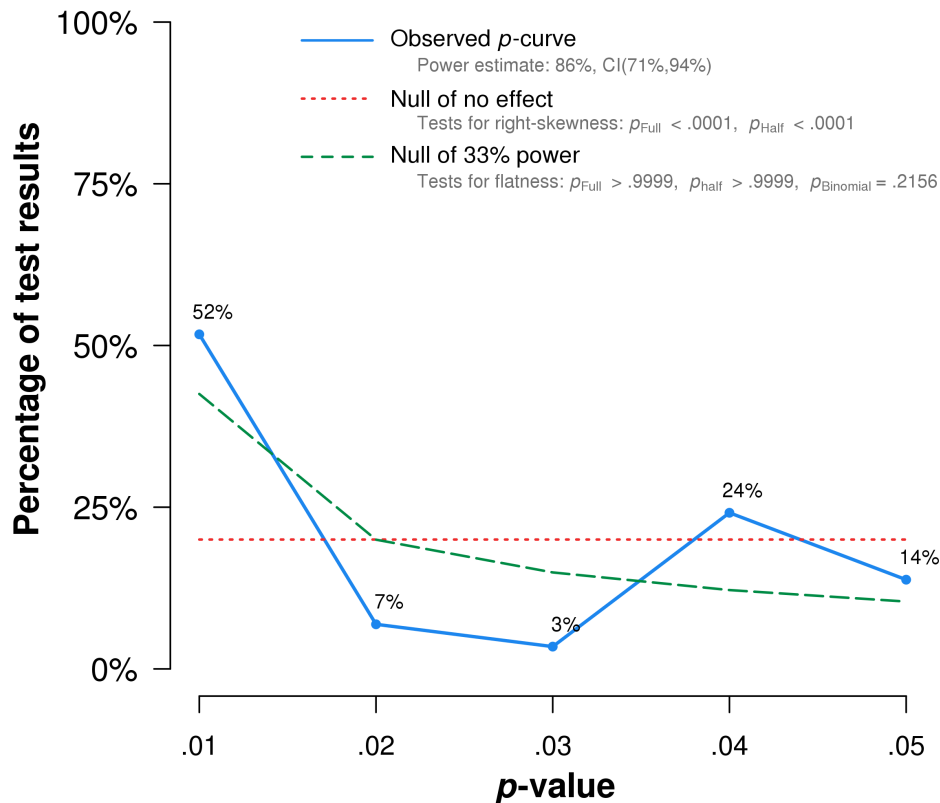


Figura 6.4.7: Distribution of observed p -values compared to the expected distribution of p -values. The observed p -curve includes 22 statistically significant ($p < .05$) results, of which 14 are $p < .025$. There were 8 additional results entered but excluded from p -curve because they were $p > .05$.

6.4.4 FAIL-SAFE

Fail-safe N was calculated using the Rosenberg approach (Rosenberg, 2005), which takes into account the weighted average effect size, and suggested that it should be needed to add 554 nonsignificant studies in order to reduce the effect size and make results nonsignificant. Results can be considered strong against the file-drawer effect when fail-safe N is equal or greater than five times the number of studies plus ten (Rosenthal, 1991).

6.4.5 META-REGRESSION

To evaluate the extent to which different variables explained heterogeneity among the overall effect size, a weighted, linear mixed-effects regression was performed. We regressed the time under binaural-beat exposure, moment of exposure, and the type of sound used to mask the binaural beat between cases. Variance inflation factors were examined for all predictors on the effect sizes and observed no VIFs values greater than 2 nor any tolerance value lower than 0.5, which is less than the threshold of 10 and 0.1 respectively. The results from the Breusch-Pagan test confirmed that the assumption of homoscedasticity was met, $\chi^2(1) = 1.41, p = .235$. The assumption of normality was satisfied after visual inspection of the Q-Q plot.

Meta-regression showed that the moment of binaural-beat exposure is a reliable moderator of the relationship between the variations in effect sizes and binaural-beat usage, $\chi^2(2) = 16.17, p < .001$. The moment in which binaural-beat exposure took place accounted for a significant amount of between-study heterogeneity, yielding larger effects when the exposure was performed before or before and during the task ($b = 0.46, p = .006$; $b = 0.53, p = .002$,

Tabla 6.4.1: Results from the meta-regression analysis including moment of exposure, type of masking, and time under exposure as potential moderators

Variables	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>z</i>	<i>p</i>	95% CI	
					Lower bound	Upper bound
Type of masking						
Unmasked	0.40	0.18	2.30	.022	0.06	0.75
Pink noise	0.23	0.20	1.15	.252	-0.16	0.62
White noise	0.32	0.24	1.36	.175	-0.14	0.79
Music*						
Exposure time	0.01	0.00	2.40	.016	0.00	0.02
Moment of exposure						
Before and during	0.53	0.17	3.16	.002	0.20	0.86
Before	0.46	0.17	2.76	.006	0.13	0.79
During*						

Note. Asterisk represents reference category; *b* = unstandardized coefficient; *SE* = standard error; *z* = ratio between the unstandardized coefficient and the standard error.

respectively) compared to when exposure occurred during the task (see Table 3). No differences were found between listening to binaural beats before or before and during the task ($p > .05$). The type of sound used to mask the binaural beat, as a whole, was not a significant predictor of effect sizes, $\chi^2(3) = 3.72, p = .293$. Unmasked binaural beats expressed larger effects compared to those masked with music ($b = 0.40, p = .022$), but similar to those masked with white noise or pink noise ($ps > .05$). No significant differences were found between the rest of the pairwise comparisons ($ps > .05$). These results suggest that binaural-beat induction is needed so as to increase its efficacy, and that there are no differences between whether the beat is masked with white noise, pink noise or unmasked. Additionally, the amount of time under binaural-beat exposure was a significant contributor to the model, $b = 0.01, \chi^2(1) = 5.77, p = .016$. Therefore, higher exposure times were associated with larger

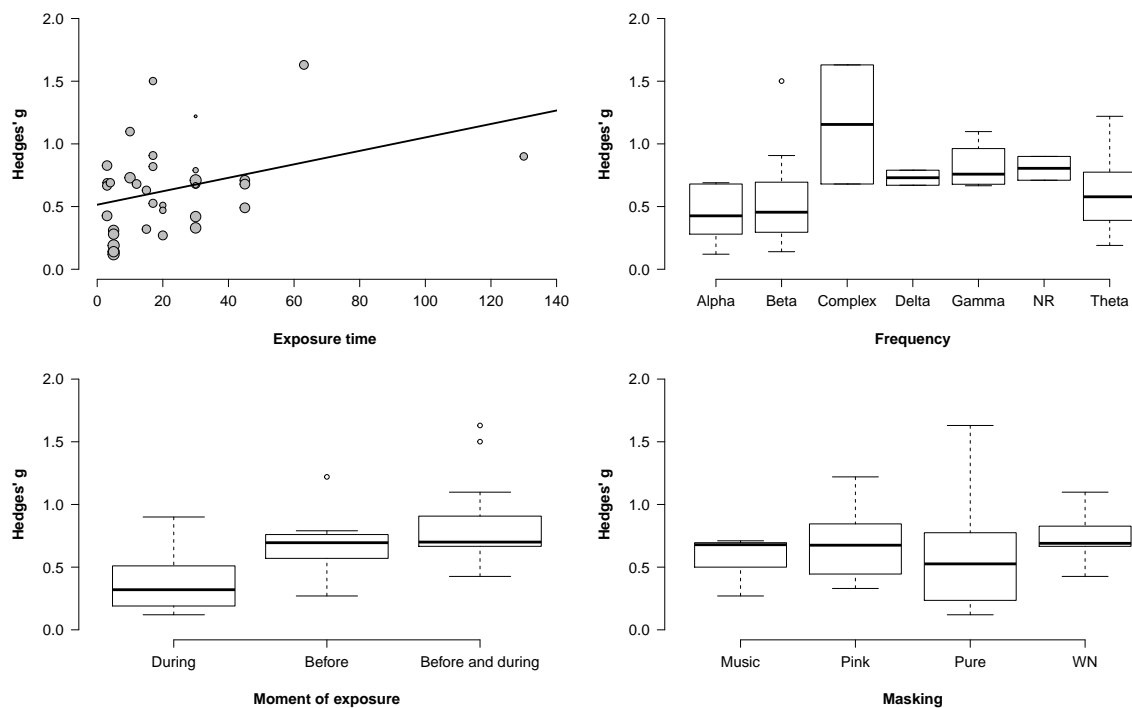


Figure 6.4.8: Boxplot of the of exposure time, frequency, moment of exposure, and masking variables. The size of each circle is inversely proportional to the variance (v_i) of each study effect size.

effect sizes. More precisely, a one-unit increase in exposure time (1 minute) was associated with a 0.01 increase in effect size. Overall, the meta-regression model explained 56.8% of the total amount of variance (heterogeneity) accounted for by the moderators, $\chi^2(6) = 26.48$, $p < .001$. Moreover, an additional weighted, linear mixed-effects regression with the different binaural-beat frequencies as predictors reached significance, $\chi^2(6) = 13.29$, $p = .038$, $R^2 = .610$. Post-hoc analysis indicated that multi-layered binaural beats displayed a larger effect compared to beta- and theta-frequency binaural beats ($ps = .004$ and $.011$ respectively). The rest of the pairwise comparisons were nonsignificant ($ps > .05$). Figure 6.4.8 depicts the

differences in effect sizes by the different predictors.

6.5 DISCUSSION

The purpose of this meta-analysis was to provide an overall estimate of binaural auditory beats effectiveness on two cognitive functions (memory and attention), anxiety, and analgesia. We intended to answer two questions: a) what was the overall magnitude of the effectiveness of binaural-beat exposure on the selected outcomes, and b) were there any binaural-beat attributes that systematically moderated this efficacy?

This meta-analysis provided robust evidence, although modest, regarding the efficacy of binaural beats on memory, attention, anxiety, and analgesia. Based on our results, we can observe that alpha (3 ESs), beta (10 ESs), gamma (1 ES), and theta (6 ESs) binaural-beat exposure affected the performance in memory tasks, and that the direction of this effect depended on the frequency used, being positive for the alpha, beta and gamma frequencies, and negative for the theta frequency (with the exception of studies 2 and 27). On the other hand, binaural beats consistently showed effectiveness in reducing the amount of intraoperative anesthesia. Both studies 10 and 21 applied multi-layered binaural beats, while study 25 did not report the frequency used. The efficacy of binaural beats in the reduction of anxiety scores after delta/theta exposure has also been confirmed in all included studies ($k = 5$), although study 29 did not report the frequency used. Finally, attention was also affected by binaural-beat exposure. All studies ($k = 7$), excluding the study number 17, exhibited positive effects on attention utilizing alpha, beta, and gamma frequencies; we can hypothesize that the reduced effectiveness observed in study 17 could be caused by the moment of exposure

—only during the task— and masking the binaural beat with music.

With respect to these potential moderator variables, results provided supporting evidence for the hypothesis that the moment of exposure plays a pivotal part in predicting the effectiveness of binaural beats, showing greater effect when exposure occurs before and before and during the performance of a task. Additionally, it appears that the time under exposure does not produce a habituation to binaural beats as it was initially hypothesized (Vernon, Peryer, Louch, & Shaw, 2014). On the contrary, our results indicate a direct association between time under exposure and effectiveness, which in turn reflects that not only is advisable to undergo an induction phase to ensure that the desired frequency is putatively entrained by the time that the event to be measured or the task begins, but also that the time under exposure should be long enough to obtain the maximum benefits. In line with this suggestion, recent studies manifested that in order to provoke changes in all cortical regions, binaural-beat exposure should last for 9–10 minutes (Jirakittayakorn & Wongsawat, 2017; Seifi Ala, Ahmadi-Pajouh, & Nasrabadi, 2018). In regard to binaural-beat masking, our findings indicated that unmasked beats were associated with larger effect sizes compared with binaural beats masked with music, but no differences were found in comparison to pink noise or white noise. We can hypothesize that the reduced effectiveness observed with binaural beats embedded in music might be due to some interference between the frequencies present in the music and the binaural beat, as musical rhythms, even when they are not strictly periodic, have been reported to entrain body movement (London, 2004; McAuley, 2010; Phillips-Silver & Keller, 2012).

In relation to the binaural-beat frequency, our results denote that complex-frequency binaural beats (i.e., multi-layered) produced the largest effect. Due to the limited number

of studies that have studied multi-layered binaural beats ($k = 3$), it is plausible that these results are only valid for surgical procedures and may not be generalizable to a broader range of applications such as memory enhancement or anxiety reduction. Future studies should address this question and determine whether the reduction in analgesia can be extrapolated to all types of surgical procedures and other areas of cognitive enhancement, and whether multi-layered binaural beats offer a greater effect than simple binaural beats.

Although most studies found significant differences between binaural-beat stimulation and the control conditions, it is necessary to identify why some studies could not find such differences. There are certain variables that could potentially explain the observed differences in terms of effectiveness. For instance, one variable that might play a crucial role in binaural-beat effectiveness could be the carrier frequency, which should be investigated in future research to establish whether different frequency ranges produce different results. Other possible variables that might moderate the effectiveness of binaural beats, and that we have included in this meta-analysis, are the exposure time, the moment of exposure (i.e., before, during and before, and during the task), and the type of sound that was used to mask the binaural beat. Furthermore, we should not overlook the fact that there is a difference in the perception of binaural beats between males and females (Oster, 1973; Tobias, 1965) and that other inter-individual differences might be moderating the results. For instance, individual mesostriatal dopamine levels —indirectly measured by the spontaneous blink-rate— have been found to determine the degree to which gamma binaural beats affect cognition (Reedijk et al., 2013, 2015). This could potentially be explained by a higher sensitivity and a more responsive mesostriatal dopaminergic system that initiates the neural processes more efficiently due to a hypodopaminergic state, which can be predicted by the

spontaneous blink-rate (Jongkees & Colzato, 2016). This higher sensitivity is prevalent in extraversion-related differences and implies an enhanced sensory reactivity such as lower auditory and noise thresholds (Smith, 1968; Stelmack & Campbell, 1974), and larger early visual event-related potential amplitudes like the N₁ (Rammsayer & Stahl, 2004). In addition, introverts seem to be more responsive to induced changes in dopaminergic activity, while extraverts display a more efficient compensatory mechanism whereby homeostasis in neurotransmission is maintained (Rammsayer, Netter, & Vogel, 1993). Therefore, it is of paramount importance to determine how these variables affect the effectiveness of binaural beats and which the optimal carrier frequency is to be able to use the most effective parameters and thus make the most of the binaural beats. For the aforementioned reasons, the frequency of the binaural beats should be adjusted based on the sex of the listener in order to obtain similar and comparable results taking into account extraversion-related individual differences. Perhaps one way to reduce these extraversion-related differences might be to use carrier tones at higher frequencies where no significant differences in sensitivity between extroverts and introverts were observed (Stelmack & Campbell, 1974).

A number of limitations may have influenced the results obtained in the present meta-analysis. For instance, with the exception of study 29, the rest of the included studies had a modest sample size ($n < 70$) that can compromise the statistical power and the estimations by overrating binaural beats effectiveness. Publication bias is always a concern in meta-analysis, although the statistical tests carried out did not suggest the presence of publication bias. We cannot rule out the possibility that if we had included all the nonsignificant studies, and therefore, not published, the estimation of the effect sizes would have been potentially smaller. Moreover, a greater number of studies are necessary since, at present, there are a

very small number of studies that investigated the practical applications of binaural beats. In addition, notwithstanding the importance of the carrier frequency, we could not include it in our analysis, as many of the included studies (33%) did not report such information. Finally, due to the limited number of included studies ($k = 22$) it is possible that the statistical power was not sufficient for conducting a meta-regression. The associations obtained in the meta-regression should be considered with caution since they possess a weaker interpretation capacity than those made from randomized comparisons due to their observational and not causal nature (Thompson & Higgins, 2002).

The results from this meta-analysis are encouraging and should be validated by larger sample size studies to ensure that the observed effectiveness can be replicated and applied to other areas. On the other hand, the results obtained from the meta-regression should also be confirmed in future studies, as they are restricted insofar as the predictors were not theory driven. It is essential to validate the notion that exposure before and before and during the task produce greater effectivity than just during the task. Taken together, these results suggest that binaural auditory beats affect memory, anxiety levels, attention, and perceived pain in a passive, automatic manner, and that the direction and the magnitude of the effect is determined by the binaural-beat frequency, moment and duration of exposure. The mechanisms behind how binaural-beat stimulation translates into psychophysiological changes are still unknown. Hence, further work in this area is needed and may lead to the development of a better understanding of it and new practical applications where binaural beats may exhibit further efficacy.

7

Binaural auditory beats affect long-term memory

Garcia-Argibay, M., Santed, M. A., Reales, J. M. (2017). Binaural auditory beats affect long-term memory. *Psychological research*, 1-13. doi: 10.1007/s00426-017-0959-2.

7.1 ABSTRACT

The presentation of two pure tones to each ear separately with a slight difference in their frequency results in the perception of a single tone that fluctuates in amplitude at a frequency that equals the difference of interaural frequencies. This perceptual phenomenon is known as binaural auditory beats, and it is thought to entrain electrocortical activity and enhance cognition functions like attention and memory. The aim of this study was to determine the effect of binaural auditory beats on long-term memory. Participants ($n = 32$) were kept blind to the goal of the study and performed both the free recall and recognition tasks after being exposed to binaural auditory beats, either in the beta (20 Hz) or theta (5 Hz) frequency bands and white noise as a control condition. Exposure to beta-frequency binaural beats yielded a greater proportion of correctly recalled words and a higher sensitivity index d' in recognition tasks, while theta-frequency binaural beats presentation lessened the number of correctly remembered words and the sensitivity index. On the other hand, we could not find differences in the conditional probability for recall given recognition between beta and theta frequencies and white noise, suggesting that the observed changes in recognition were due to the recollection component. These findings indicate that the presentation of binaural auditory beats can affect long-term memory both positively and negatively, depending on the frequency used.

Keywords: Binaural beats, beta frequencies, theta frequencies, long-term memory, recollection.

7.2 INTRODUCTION

Binaural auditory beats have aroused the interest of research in psychology, both for their compelling theoretical aspects and their practical implications. The perceptive phenomenon of the binaural beats occurs when two sinusoidal tones with a slightly different frequency are presented separately to the right and left ears, which results in the perception of a single tone of a frequency intermediate between the two presented frequencies that has an amplitude modulation at a frequency that equals the difference between the two (Moore, 2012). For example, exposure to two pure tones of 400 Hz and 410 Hz to each ear respectively will produce a perceived frequency of 405 Hz, which oscillates in amplitude with a frequency of 10 Hz. This tone is considered as an illusory tone because it is the product of the brain processing of two completely different tones (inductive tones). Research has shown that in order for the binaural beat phenomenon to happen, the difference between the original tones should be between 2 Hz and 35 Hz (Licklider, Webster, & Hedlun, 1950; Perrott & Nelson, 1969), being 450 Hz and 500 Hz the optimal range of frequencies (Oster, 1973; Perrott & Nelson, 1969).

Neurophysiological research has indicated that the binaural auditory beat phenomenon seems to begin in the superior olivary nuclei (Draganova, Ross, Wollbrink, & Pantev, 2008; Oster, 1973; Wernick & Starr, 1968) and the brainstem (Hink, Kadera, Yamada, Kaga, & Suzuki, 1980; Smith, Marsh, & Brown, 1975), manifesting itself also in the reticular formation (Swann, Bosanko, Cohen, Midgley, & Seed, 1982) and finally in the cerebral cortex. The studies that have been carried out on binaural beats using EEG measurements have theorized that this phenomenon occurs as a frequency following response (entrainment) of neural

networks to the auditory stimulus (Hink et al., 1980; Oster, 1973; Smith et al., 1975). This hypothesis represents the ability of the electrocortical activity of the brain to change the relative power of the different encephalographic ranges already present in the brain to synchronize their neuronal activity at the same frequency as that of the externally presented stimulus (Hink et al., 1980; Huang & Charyton, 2008; Karino, 2006; Karino et al., 2004; Oster, 1973; Smith et al., 1975; Vernon, 2009). Regardless of the explanation, the possibility that binaural beats may affect the electrocortical activity is of special interest since it implies the ability to modulate the frequency of the neural oscillations in a passive way and without the need for previous training.

When the electrical activity of the brain is recorded by electroencephalography (EEG), there is a very wide range of frequencies that vary topologically and temporally. The different band frequencies can be separated by well-known techniques as the Fourier transform and bandpass filters. Nevertheless, what is most relevant in relation to our discussion is that each range of oscillations has been associated with different cognitive functions. For instance, beta waves range in frequency from 12 to 30 Hz (Dickter & Kieffaber, 2013) and appear to be related to certain cognitive processes such as short-term memory (Chen & Huang, 2016; Kopell, Whittington, & Kramer, 2011; Tallon-Baudry, Bertrand, & Fischer, 2001), sentence comprehension (Weiss et al., 2005), arousal and vigilance tasks (Lane, Kasian, Owens, & Marsh, 1998), and in verbal learning (Thompson & Obrist, 1964). In addition, low beta activity has also been observed in mental or emotional disorders such as depression and attention deficit hyperactivity disorder (Brenner et al., 1986; Egner & Gruzelier, 2004).

On the other hand, theta frequencies are in the range of 4 to 7 Hz (Dickter & Kieffaber, 2013) and have been associated with states of relaxation, meditation, drowsiness, and

decreased alertness and cognitive performance (Aftanas & Golocheikine, 2002; Hebert & Lehmann, 1977; Jirakittayakorn & Wongsawat, 2017; Lane et al., 1998; Lavalley, Koren, & Persinger, 2011; Paus et al., 1997; Smit, Eling, & Coenen, 2004; Tsai, Jou, Cho, & Lin, 2013; Yamsa-ard & Wongsawat, 2015), as well as an increase in depression scores and lower immediate recall (Wahbeh, Calabrese, Zwickey, & Zajdel, 2007). The fact that binaural beats can be used to modulate certain electrocortical frequency ranges and that different cognitive processes are related to specific EEG frequency bands has led researchers to believe that they can affect the functioning of both cognitive and emotional processes mentioned above by modifying the relative power in the frequency bands when using binaural beats. Because the frequency bands that can be obtained using binaural beats are between 2 and 35 Hz (Licklider et al., 1950; Perrott & Nelson, 1969), research mainly focused on the study of the cognitive effects that binaural beats have in the alpha, beta, and theta/delta EEG frequency bands, since these include precisely that range. Despite the small number of studies using gamma frequencies, recent studies showed promising results (Colzato, Barone, et al., 2017; Colzato, Steenbergen, & Sellaro, 2017; Hommel et al., 2016).

Our study investigates the effect of binaural beats on the beta and theta band frequencies on long-term memory, in both free recall and recognition. In the first instance, we have tried to confirm the existence of the phenomenon that relates the binaural beats in the beta and theta band with the processes of memory. Secondly, we have sought to assess if there was a differential involvement of the two processes that underlie the tasks of free recall and recognition: familiarity and recollection (Yonelinas, 2002). For this, on the one hand, we investigated whether the effect is similar across both tasks (free recall and recognition), and on the other hand, we evaluated the effect on the probability of recall given recognition to

separate the effect, not on the tasks, but the underlying recollection processes.

Although, as it was stated before, the literature in this area is not very extensive, there has been previous work on the effect of the binaural beats on memory. Beauchene et al. (2016, 2017) investigated the effect of binaural beats on verbal and visuospatial working memory, concluding that beta-frequency binaural beats increased accuracy in visuospatial working memory tasks and performance in verbal work memory tasks in comparison to the three conditions of control used (without sound, pure tone, and classical music) as with the alpha and theta binaural beats. Ortiz et al. (2008), on the other hand, examined the effects of binaural beats on verbal working memory, before and during the task, for a total of 15 minutes a day and for 5 days, finding a higher performance when participants were exposed to theta frequencies than to beta frequencies or white noise. Kraus and Porubanová (2015) studied the effect of alpha binaural beats (8 to 12 Hz) during 12 minutes of induction on working memory measured by the Automated Operation Span Task (AOSPAN). In this task, the participant must remember the order of a series of items while performing a distracting mathematical task. Subjects showed an improvement in working memory with the alpha binaural beat exposure compared to the control group, which was exposed to sounds of the sea. It is important to note that all these studies have tried to find the effect of binaural beats on working memory, finding positive effects in certain ranges of frequencies and using as a control condition several different sounds (white noise, pink noise, music, sounds of the sea, etc.) that include a wide range of frequencies. Lane et al. (1998) compared the effect of theta and beta frequency binaural beat stimulation on working memory during a 30-minute exposure while the subjects performed vigilance tasks. The investigators found an increase in confusion, fatigue, and difficulties while performing tasks that required concentration when

participants were exposed to theta frequencies and an increase in target detection performance and a decrease in the number of false alarms when exposed to beta binaural beats. On the other hand, Wahbeh et al. (2007) measured verbal memory through the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) after exposure to theta binaural beats during a period of 30 minutes finding a reduction in the number of recalled words compared to the control group, which was exposed to pink noise.

Although these studies have served as a reference for our experimental work, the main difference is that the studies mentioned above tended to focus on the effect of binaural beats on working memory, while we have studied the effects on long-term memory. Thus, we now explore the previous studies on long-term memory. Among the studies that have studied long-term memory, we can cite Kennerly's (1994), who demonstrated that subjects exposed to beta binaural beats during 15 minutes, before and during the study phase, performed significantly better in both the free recall task and the digit span task, but not in the recognition task in comparison to a control group exposed to instrumental music.

The studies presented thus far provide evidence that there is a relationship between the (supposed) induction of rhythmic brain activities by binaural beat exposure and various types of memory, both improving and decreasing its performance depending on the frequency used. However, research is scarce in number and depth with results that do not match in all cases. In addition, it is important to differentiate the experimental manipulation used in these studies and its behavioral effects from a possible explanation induced by changes in the relative power of EEG frequency bands aurally manipulated. The first objective is an empirical question, whereas the second is an empirical investigation of the possible causes of the first. It is also important to mention that the majority of previous studies on the effects of binaural beats

on memory either paid particular attention to the retrieval process or did not make a clear separation between encoding and retrieval as sources of the empirically detected effects. This differentiation is key, as a number of studies have postulated encoding and retrieval as different neural substrates (Cabeza et al., 1997; Daselaar et al., 2009; de Vanssay-Maigne et al., 2011; Jaiswal, Ray, & Slobounov, 2010; Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch, & Houle, 1994).

The present study was performed in order to deepen the knowledge of the effects that beta and theta binaural beats have on long-term memory, when they are presented during the encoding phase, evaluated by both the free recall and recognition tasks to identify which recovery process is responsible for facilitating or decreasing performance. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the effects of binaural-beat exposure on the encoding phase measured by the free recall and recognition tasks. Furthermore, in addition to investigating the effects of binaural beats on free recall and recognition memory, we wanted to determine which component of recognition was affected. In order to do so, we calculated the conditional probability for recall given recognition (i.e., the proportion of recalled stimuli among those correctly recognized). According to the dual-process theory (Yonelinas, 2002), retrieval of an item depends on two related but different processes, recollection and familiarity. Results obtained via neuroimaging studies have shown that both processes depend on distinct neural substrates, suggesting that retrieval of information without cues (free recall task) depends on the hippocampus and the prefrontal cortex, whereas retrieval using the same cues as in the study phase (recognition task) depends on familiarity, which is based on the surrounding regions to the hippocampus (Yonelinas, 2002). Familiarity or the type 1 process (recognition) is intuitive, fast, high-capacity, autonomous, and does not require working memory. On the other hand, recollection or the type 2 process (recall) requires

working memory. It is slow, limited, and conscious (Evans & Stanovich, 2013). Recollection is a dichotomous process, therefore, a studied stimulus is either recalled or not. However, familiarity is a continuous variable and admits degrees (Mandler, 1980).

In our study, and after reviewing the experimental parameters used in the few previous studies published on this topic, we presented the binaural beats during a 17-minute period since it has been suggested that a long-term exposure (30 minutes or more) can lead to habituation, thereby decreasing the entrainment possibility (Vernon, Peryer, Louch, & Shaw, 2014) and corresponds to the range of exposure times that has been used in previous works. Furthermore, we used white noise as the control stimulus because, by definition, its power spectral density is constant and does not depend on frequency. The spectral power density is given by $S_w(f) = N_o/2$ where N_o is the average noise power per unit of bandwidth (W/Hz) between $-W \leq f \leq W$ (Fernández, 1996). Moreover, by comparing binaural beats against white noise, we are comparing two conditions with active auditory stimulation in which binaural beats supposedly enhances or hinders the performance and white noise acts as a neutral stimulus (Goodin et al., 2012). Literature review has shown that few studies on this field have also used white noise as a control condition (Dabu-Bondoc, Vadivelu, Benson, Perret, & Kain, 2010; Goodin et al., 2012).

Although previous studies are scarce, based on them we can predict that beta-frequency binaural beats will produce greater performance in memorization tasks (free recall and recognition), which in turn will result in a higher proportion of correctly recalled words and a larger sensitivity index d' derived from signal detection theory (SDT), as well as a superior conditional probability for recall given recognition compared to theta binaural beats and white noise exposure. On the other hand, theta-frequency binaural beats exposure will produce a

lower proportion of correctly recalled words, lessened sensitivity measured by d' , and a lower conditional probability for recall in contrast to beta-frequency binaural beats and white noise exposure. With our study, we also aim to eliminate the possibility that the induction phase modifies not as much of the storage of information, but the response bias. Therefore, we hypothesized that the response bias c from the signal detection theory will not differ from zero in any of the two conditions of the binaural beat stimulation.

7.3 METHOD

7.3.1 PARTICIPANTS

Thirty-two volunteer participants were selected (23 women and 9 men) from high schools and universities in Pontevedra (Spain). Participants' ages ranged from 14 to 51 years old ($M = 22.77$, $SD = 10.56$). Subjects were randomly assigned to the two experimental conditions; one of them was exposed to beta binaural beats and the other group to theta binaural beats. The groups were balanced in such a way that 16 subjects participated in the beta group ($M = 22.93$ years, $SD = 9.54$) and other 16 in the theta group ($M = 22.65$ years, $SD = 11.81$). No significant group differences were observed in terms of age and gender ($p > .05$). All subjects, in addition to undergoing the randomly assigned experimental condition (beta or theta, but not both) were also exposed to white noise, which was used as a control condition. Therefore, each subject served as his own control. Prior to commencing the study, all participants were informed about the experimental procedure and gave their written informed consent. The experimental protocol was approved by the Ethics Committee of the Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED) and the experiment was conducted in accordance with the

Declaration of Helsinki. Participants indicated that they did not have any hearing or intellectual deficiency, were not on pharmacological treatment and did not suffer from disorders such as epilepsy or attention deficit hyperactivity disorder.

7.3.2 MATERIALS

BINAURAL BEATS

Binaural beat audio files were created using Audacity (version 2.1.2; Audacity Team, 2016). For the beta group, two sine tones of 390 and 410 Hz were used in the left and right channel respectively to produce a 20 Hz binaural beat. For the theta group, two sine tones of 395 and 400 Hz were used to produce a 5 Hz binaural beat. On the other hand, the white noise presented to every participant in the control condition contained all the frequency ranges from 1 to 22,038 Hz. In this way, three experimental conditions were created that we will call beta, theta, and white noise (or control). For each sound, an amplitude of -28 dBFS (decibels full scale) and 16-bit audio depth were used. Audio files were saved as uncompressed wav format to avoid frequency loss during the encoding process.

MEMORY TASKS

The experimental procedure was automated using a computer program written in Delphi (visual Pascal). For the creation of the lists of words that were used as stimuli in the study phase, as well as the words that served as the new words in the recognition phase, 80 words of the Spanish language were selected. These were divided into four different lists of 20 words each and were counterbalanced within and between subjects. Words were extracted from

a Spanish frequency dictionary (Alameda & Cuetos, 1995) and they had a length ranging between 6 and 8 letters and an average frequency of 136.532 (with a range between 54 and 671).

7.3.3 PROCEDURE

Each subject underwent one of two conditions: a) beta binaural beats and white noise or b) theta binaural beats and white noise. In this way, all participants experienced a single experimental condition (beta or theta) and white noise as a control condition (Fig. 7.3.1). Conditions were counterbalanced so that half of participants experienced beta binaural beats first in the condition “a” followed by white noise, while the other half of participants undertook these conditions in reverse order. For the condition “b”, half of the participants experienced theta binaural beats prior to white noise exposure, while the other half of the participants experimented these conditions in reverse order.

The study was divided into four different phases for each subject. First, a binaural beat induction phase was performed for 15 minutes in one of three conditions (beta, theta, or white noise), as appropriate, followed by a study phase in which each participant was asked to memorize a list of 20 words during a two-minute period while being exposed to the binaural beats. Consequently, the auditory exposure lasted 17 minutes in total. In the study phase, each word was displayed on the screen, one at a time, for 2 seconds and delayed from each other by another 2 seconds before the next word was shown. Once all the words were presented, the binaural beats ceased and the subject performed a distracting task to avoid primacy and recency effects in which they sorted a series of 10 two-digit numbers from low to high. This

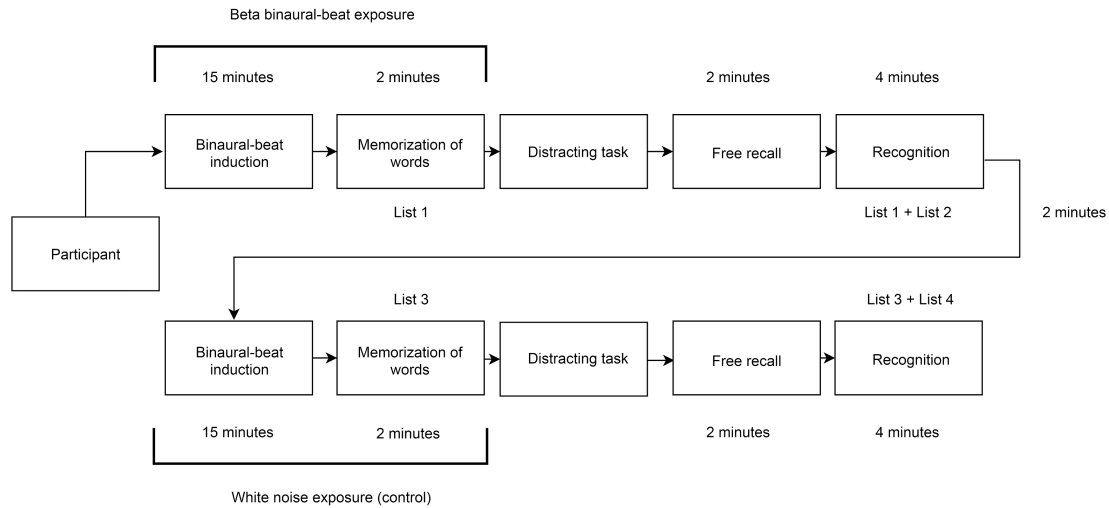


Figura 7.3.1: Flow diagram illustrating the experimental procedure for a subject exposed to beta binaural beats followed by white noise (control condition).

task had a variable duration depending on the participant with a range from 3 to 5 minutes. Next, the tests of free recall and recognition were presented, always in that order. The first test was always a free recall task of the words given in the study phase. Each subject had 2 minutes to perform this task and type on the computer as many words as he could remember from those previously presented. The following task consisted in the recognition of 40 randomly intermixed words that included the twenty originally given words in the study phase and twenty new words. The words were presented on the screen, one by one using the same font size that was used in the study phase, and the task of the subjects was to determine if the displayed word was either new or one of those that had previously been memorized (yes/no task) by pressing the old or new buttons below the word. From these results, we obtained the confusion matrix for each subject (hits, misses, false alarms, and correct rejections), and it was analyzed using the signal detection theory obtaining the parametric index d' (sensitivity) and c (response bias). Once the recognition task was completed, the participants had a

two-minute rest period. Finally, each participant went on to the next experimental condition, which maintained the same schema: induction phase, study phase, distracting task, free recall, and recognition task. The sequence of the experimental condition (beta and theta) and white noise was counterbalanced in such a way that half of the participants went through the experimental induction (beta or theta) first, followed by the white noise induction and the remaining half did so in the reverse order.

7.3.4 DATA ANALYSIS

The following dependent variables were measured in the tasks of free recall and recognition. On the one hand, free recall was evaluated as the proportion of correctly recalled words. On the other hand, as indicated above, recognition performance was evaluated using the sensitivity index provided by the signal detection theory (Macmillan & Creelman, 2004) as $d' = Z_{Hit} - Z_{FA}$, where Z_{Hit} and Z_{FA} are the standard scores corresponding to the proportion of hits and false alarms respectively (assuming normality of the distributions of signal and noise) and the response criteria as $c = -1/2(Z_H + Z_{FA})$. Finally, we also calculated the conditional probability for recall given recognition or in other words, the proportion of recalled stimuli among those correctly recognized as $P(Rc/Rn) = P(Rc \cap Rn) / P(Rn)$, where $P(Rn)$ and $P(Rc)$ are the proportions of correctly recognized and recalled words respectively. Thus, we considered the correctly recognized words (hits) as the population for a specific condition, and from that population, we computed the proportion of correctly recalled words that pertained to the population. For each dependent variable (proportion of correctly recalled words, recognition index d' and c , and the conditional probability for recall given recognition) two two-way mixed analysis of variance (ANOVA) and one two-way analysis

of covariance (ANCOVA) were conducted. Groups were compared using an ANCOVA including frequency treatment (beta or theta), treatment order, and the interaction between frequency treatment and treatment order as fixed factors and white noise scores as a covariate in order to adjust the possible influence of white noise on the dependent variables. Moreover, we performed two two-way mixed ANOVAs with frequency treatment, treatment order and the interaction between these two variables as fixed factors comparing beta and theta conditions with its corresponding white noise. The level of significance was fixed at $p < 0.05$. All data analysis was performed using SPSS software version 24.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, USA). The box and whisker plots were generated using Stata version 14.2 (StataCorp, College Station, TX, USA) applying the Outlier Labeling Rule (Hoaglin, Iglewicz, & Tukey, 1986) utilizing a g-value of 2.2 (Hoaglin & Iglewicz, 1987). Being the lower and upper boundary computed, respectively, as $Q_1 - (2.2 (Q_3 - Q_1))$ and $Q_3 + (2.2 (Q_3 - Q_1))$, where Q_1 is the lower quartile and Q_3 the upper quartile.

7.4 RESULTS

Table 7.4.1 shows the means and standard deviations for the four dependent variables: proportion of correctly recalled word, sensitivity index d' , bias c , and the conditional probability for recall given recognition for the two experimental conditions as well as the scores obtained in the white noise condition for each condition. Note that there are two scores in the white noise condition; each of them belongs to one of the experimental groups (beta condition and theta condition).

Tabla 7.4.1: Means (standard deviations) in free recall (proportion of correctly recalled words), recognition (sensitivity d' and bias c), and conditional recall probability given recognition for each condition.

Condition	Free recall	Recognition		Conditional probability for recall
	Total	Sensitivity (d')	Bias (c)	Total
Beta	0.46 (0.13)	2.88 (0.42)	0.28 (0.21)	0.53 (0.13)
White noise	0.36 (0.08)	2.14 (0.53)	0.27 (0.22)	0.45 (0.11)
Theta	0.35 (0.10)	2.07 (0.56)	0.30 (0.34)	0.47 (0.17)
White noise	0.43 (0.09)	2.43 (0.76)	0.17 (0.32)	0.50 (0.08)

7.4.1 FREE RECALL

A two-way ANCOVA was conducted with frequency condition (beta and theta) and treatment order condition as between-subject factors to determine a statistically significant difference between beta and theta conditions in the proportion of correctly recalled words controlling for white noise performance. The results highlighted a significant effect for the condition factor on the proportions of recalled words after controlling for effects of white noise [$F(1,27) = 19.58$, $MSE = 0.009$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.420$]. Thus, we can assert that participants recalled a greater number of words when exposed to beta frequencies in comparison to theta frequencies even after controlling for the white noise performance. There was no significant effect of treatment order [$F(1,27) = 1.02$, $p = 0.321$] and no significant interaction effect between treatment order and treatment frequency [$F(1,27) = 2.55$, $p = 0.122$] rejecting any carryover effect.

In order to test the hypothesis that the induced binaural frequency type (beta and theta)

affected the proportion of correctly recalled words, two two-way mixed ANOVAs were performed with frequency condition (experimental condition and white noise) as a within-subjects factor and treatment order as a between-subjects factor. Each ANOVA corresponded to a level of the experimental condition (beta vs. white noise and theta vs. white noise). The results revealed significant differences between beta condition and white noise, pointing out that the number of correctly recalled words in the beta condition was significantly higher than the white noise condition [$F(1,14) = 13.05$, $MSE = 0.006$, $p = 0.003$, $\eta_p^2 = 0.483$] and lower when the theta frequencies were used in comparison to white noise [$F(1,14) = 14.44$, $MSE = 0.003$, $p = 0.002$, $\eta_p^2 = 0.508$]. There was no significant main effect of treatment order in the beta condition [$F(1,14) = 0.08$, $p = 0.766$] nor the theta condition [$F(1,14) = 0.46$, $p = 0.510$] and no significant interaction effect between treatment order and treatment frequency in the beta condition [$F(1,14) = 0.12$, $p = 0.73$] was found, although it was statistically significant in the theta condition [$F(1,14) = 6.66$, $p = 0.022$]. The simple effect analysis of the interaction showed that the theta and white noise scores did not differ when theta condition was presented first ($p = 0.275$) but they differed significantly when the white noise condition was presented first ($p = 0.007$). When subjects were first exposed to theta binaural beats, it reduced significantly the scores obtained in the free recall task in the white noise condition ($M = 0.39$, $SD = 0.079$) in comparison to when participants were first exposed to white noise ($M = 0.47$, $SD = 0.084$). On the other hand, a similar performance was obtained in the theta condition when first exposed to white noise ($M = 0.34$, $SD = 0.046$) in contrast to when participants first listened to theta binaural beats ($M = 0.36$, $SD = 0.064$). It seems that the theta exposure affected negatively the performance of the white noise condition when theta binaural beats were presented first but not in the reverse order.

7.4.2 RECOGNITION

Results from the two-way ANCOVA showed that the condition factor had a significant effect on the sensitivity index [$F(1,27) = 32.06$, $MSE = 0.201$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.543$] whilst controlling for white noise exposure. The results expressed that participants exposed to beta binaural beats obtained a higher sensitivity index d' than participants who listened to theta-frequency binaural beats. No significant effect of treatment order [$F(1,27) = 0.11$, $p = 0.744$] or interaction between treatment order and treatment frequency was found [$F(1,27) = 3.92$, $p = 0.061$]. To determine whether there were significant differences in recognition between the conditions induced by beta and theta binaural beats in the sensitivity index (d'), two two-way mixed ANOVAs were conducted with frequency condition (experimental condition and white noise) as a within-subjects factor and treatment order as a between-subjects factor. Results revealed significant differences between beta and white noise [$F(1,14) = 23.49$, $MSE = 0.187$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.627$] and between theta and white noise [$F(1,14) = 5.73$, $MSE = 0.182$, $p = 0.031$, $\eta_p^2 = 0.290$]. Participants' sensitivity index d' during the beta exposure was significantly higher than in the white noise condition. On the other hand, participants who listened to theta binaural beats obtained a lower sensitivity index compared to the white noise condition. There was no significant effect of treatment order [$F(1,14) = 0.34$, $p = 0.568$] and no significant interaction effect between treatment order and treatment frequency [$F(1,14) = 0.83$, $p = 0.377$] in the beta condition nor the theta condition [$F(1,14) = 0.003$, $p = 0.954$; $F(1,14) = 3.34$, $p = 0.089$] respectively. To evaluate the existence of bias, the same previous analysis was performed on the bias index c scores. The ANCOVA analysis showed no significant difference on the bias index between beta and theta [$F(1,27) = 1.98$, $MSE =$

0.050, $p = 0.171$] after adjusting for white noise. There was no significant effect of treatment order [$F(1,27) = 0.61, p = 0.442$] and no significant interaction effect between treatment order and treatment frequency [$F(1,27) = 0.04, p = 0.834$]. The ANCOVA table showed that the intersection of the model was significant $F(1,27) = 7.241, MSE = 0.05, p = 0.01, \eta_p^2 = 0.211$. This means that c scores for both beta ($M = 0.237, 95\% CI = [0.121, 0.353]$) and theta ($M = 0.350, 95\% CI [0.235, 0.466]$) frequencies were significantly different from zero. Further analysis did not confirm any significant difference between theta and white noise [$F(1,14) = 4.16, MSE = 0.038, p = 0.061$], although there is a clear marginally significant trend pointing out the possibility that theta-frequency binaural beats might induce a certain amount of response bias. The results obtained between beta condition and white noise also indicated, more clearly this time, that there were no differences between both frequency conditions [$F(1,14) = 0.04, MSE = 0.019, p = 0.850$]. In this way, we can say that there were no significant differences in bias, although in the theta condition it was marginally significant indicating a possible trend. No significant main effect of treatment order [$F(1,14) = 1.21, p = 0.290$] or interaction effect between treatment order and treatment frequency [$F(1,14) = 0.16, p = 0.901$] was found in the beta condition nor the theta condition [$F(1,14) = 1.19, p = 0.294; F(1,14) = 0.05, p = 0.833$] respectively.

7.4.3 CONDITIONAL PROBABILITY

To verify the effect of beta and theta binaural beats on the conditional probability for recall given recognition, a two-way ANCOVA was conducted with frequency (beta and theta) and treatment order as between-subject factors and the score on white noise as a covariate. Results did not reveal any significant differences between beta and theta binaural beat conditions

[$F(1,27) = 1.52, \text{MSE} = 0.024, p = 0.228$] controlling for white noise. There was no significant effect of treatment order [$F(1,27) = 0.37, p = 0.549$] and no significant interaction effect between treatment order and treatment frequency [$F(1,27) = 0.39, p = 0.535$]. The two-way mixed ANOVA failed to reveal differences between beta binaural beats and white noise [$F(1,14) = 3.33, \text{MSE} = 0.010, p = 0.089$], although it was marginally significant. On the other hand, there was no statistically significant difference between theta and white noise [$F(1,14) = 0.56, \text{MSE} = 0.016, p = 0.467$], showing that in both beta and theta conditions, subjects recalled an equivalent number of words to those recalled in the white noise condition, but only when scores were conditioned to the performance in recognition. There was no significant main effect for treatment order, nor was an interaction effect evident between treatment order and treatment frequency in the beta group [$F(1,14) = 0.03, p = 0.870$; $F(1,14) = 0.01, p = 0.91$, respectively] or the theta group [$F(1,14) = 0.08, p = 0.784$; $F(1,14) = 1.26, p = 0.28$, respectively]. Fig. 7.4.1 presents the boxplots of the unconditioned proportion of correctly recalled words, d' index, c , and the conditional probability for recall for each group and its corresponding white noise condition.

7.5 DISCUSSION

In this article, we have presented a study on the theoretical possibility to entrain the electrocortical activity at certain frequencies to modify free recall and recognition memory. In order to do this, we performed a study where we have presented binaural beats during the encoding phase in the beta and theta band frequencies, keeping all other factors identical between the two conditions to evaluate the effect that this induction had on memory. Based

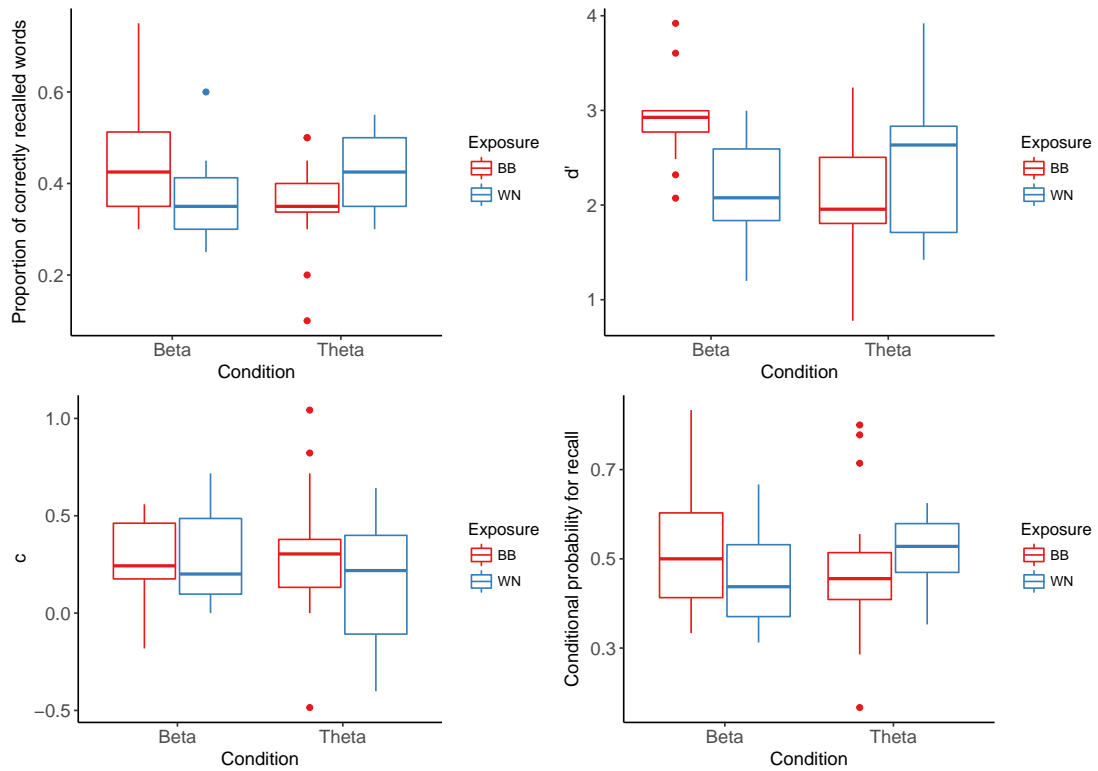


Figure 7.4.1: Boxplot of the different dependent variables for each condition. Outliers are illustrated by circles. BB = binaural beat exposure; WN = white noise exposure.

on previous studies, we hypothesized that beta binaural beat exposure would produce an increase in long-term memory measured by an increment in the proportion of recalled words, the sensitivity index d' in recognition memory, and the proportion of recalled words conditioned to those recognized. As a control condition, we used white noise because it has a constant power spectral density and does not depend on frequency.

The results of this study showed evidence that binaural beat exposure for a period of 17 minutes affects the performance on free recall and recognition tasks, which in turn suggests that such exposure times do not produce a habituation effect to binaural beats. The observed effects were partially consistent with our predictions, so that beta-frequency binaural beats were associated with a higher proportion of correctly recalled words in a free recall task and a higher sensitivity index d' in recognition in comparison to theta-frequency binaural beats and white noise. This increase in the sensitivity index d' indicated a lower degree of overlap between the studied words and the non-studied words distributions. Our results are consistent with those obtained by Kennerly (1994) in long-term memory and Lane et al. (1998) in vigilance tasks, corroborating the hypothesis that binaural beats enhance cognition (Colzato, Barone, et al., 2017; Colzato, Steenbergen, et al., 2017; Reedijk, Bolders, Colzato, & Hommel, 2015; Reedijk, Bolders, & Hommel, 2013). Moreover, despite the fact that participants' bias did not differ between the beta and white noise condition, it was positive for both binaural beat frequencies, showing that they affected the criterion positively.

On the other hand, when subjects listened to theta binaural beats, we observed a lower proportion of correctly recalled words and a smaller sensitivity index d' in comparison to participants exposed to beta binaural beats and white noise. These results suggest that theta binaural beats produced a cognitive performance impairment in free recall and

recognition memory. This impairment may be tentatively explained by theta frequencies which appear to be positively related to psychological states incompatible with the encoding of the information, such as relaxation, decreasing anxiety and activation levels, increase of meditation depth and hypnotic susceptibility (Aftanas & Golocheikine, 2001; Brady & Stevens, 2000; Jirakittayakorn & Wongsawat, 2017; Lane et al., 1998; Lavalley et al., 2011; Le Scouarnec et al., 2001; Padmanabhan, Hildreth, & Laws, 2005; Wahbeh et al., 2007), and other types of cognitive functions such as selective attention, motor control, spatial processing, and visual memory (Başar-Eroglu, Başar, Demiralp, & Schürmann, 1992; Baumeister, Reinecke, Liesen, & Weiss, 2008; Bösel, 1993; Buzsáki, 2006; Grunwald et al., 1999; Pennekamp, Bösel, Mecklinger, & Ott, 1994). Although EEG theta band frequencies have their usefulness in other tasks, they seem to hinder the memory encoding process of the information, leading to a worse performance in recall and recognition tasks. Moreover, theta power seem to be larger throughout retrieval than during encoding (Klimesch, Doppelmayr, Schimke, & Ripper, 1997; Klimesch, Schimke, & Schwaiger, 1994). Other studies have suggested that this decrease on long-term memory could be due to a decrease in the systems of vigilance and regulation (Saletu & Grünberger, 1985). Regarding the bias, our results showed that participants exposed to theta binaural beats used a more conservative criterion that biased the subject toward responding “*new*” (non-studied).

Our study seems to point to a greater specification of the factor responsible for the effect of binaural beats on memory. In particular, the experimental results obtained in relation to the conditioned recall compared to the results of the non-conditioned recall seem to indicate that the positive effects obtained on memory by beta binaural beats and the negative effects of theta binaural beats are due to the recollection component of memory and not

the familiarity component. The dual-process theory points out that while recognition can be achieved either by the familiarity component or through the recollection of information, recall relies exclusively on conscious retrieval. Consequently, having conditioned in the last analysis the recall scores to a successful recognition, we expected to estimate the recollection component in recall. The fact that in doing so, the differences found in the beta condition have been eliminated (albeit marginally significant) seem to indicate that the positive effect in this condition may be mainly due to the recollection component of recognition, as the effect was restricted to the recollection measure. Conversely, the decrease in performance in the theta condition when we conditioned the execution to the successful recognition was clearly nil (not marginally significant as in the previous case). This fact seems to suggest that the observed decrease in free recall may also be due mainly to the recollection component.

The above explanation affects the procedural aspects that may be involved in the retrieval of information and its differential involvement by beta and theta binaural beats. On the other hand, we can hypothesize that the observed effects may be due to a modulation of the brain activity by binaural beats (Beauchene et al., 2016, 2017; Brady & Stevens, 2000; Gao et al., 2014; Ioannou, Pereda, Lindsen, & Bhattacharya, 2015; Karino, 2006; Karino et al., 2004). We can rule out the possibility that the differences observed between binaural auditory beats exposure and white noise are due to differences in motivation or fatigue due to the fact that the participants obtained higher scores in the beta condition in the different tasks regardless of whether the binaural beat or white noise had been presented first. Future studies should determine if our results could be replicated using white noise exposure as a between-subjects factor to avoid potential interferences. This result further supports the hypothesis that beta binaural beat exposure enhances long term-memory despite order of presentation. However,

the present study lacks EEG measures in order to confirm that, as suggested in the literature, the presentation of beta and theta frequency binaural auditory beats might have induced the brain to synchronize their electroencephalographic waves in these bands frequencies (neural entrainment). There are other possible explanations for our results, for instance, it might be plausible that the observed increase in performance on memory is due not so much to the increase of the relative power in the beta band, but a reduction of the relative power in the theta band during beta binaural beat exposure (Gao et al., 2014) and thereby reducing fatigue and improving mood (Lane et al., 1998; Wahbeh et al., 2007). Another feasible interpretation might be that the effects found in the memory tasks after binaural-beat exposure could be mediated by the influence of emotional arousal on memory, as it has been extensively reported (Anderson, Wais, & Gabrieli, 2006; Buchanan & Lovullo, 2001; Eysenck, 1976; Knight & Mather, 2009; Nashiro & Mather, 2011; Nielson & Bryant, 2005; Nielson & Powless, 2007; Smeets, Otgaar, Candel, & Wolf, 2008; Strange, Hurlemann, & Dolan, 2003). This capability of the emotional arousal to modulate memory implies both the retrieval and encoding processes of memory, but also the perception and attention to the stimulus (LaBar & Phelps, 1998). To further our research and answer these questions, we plan to continue this research to include EEG and electrophysiological measures (electrodermal activity to evaluate arousal state) as well as resolving some problems that may limit this study. Among these limitations, we must mention that we have only used visual stimuli and the age range of the participants has been very wide. Another limitation of this study is the gender disparity of the sample, being 71.87% women. This difference is a variable to be taken into account in future research, as previous work showed that there is a difference in the perception of binaural beats depending on gender, with men perceiving them at a higher frequency band than women (Tobias, 1965).

Surprisingly, the proportion of correctly recalled words in the white noise condition was lower only when theta-frequency binaural beats were presented first, displaying a carryover effect. The observed carryover effect might have distorted the results obtained during the white noise exposure and therefore, these results need to be interpreted with caution. Notwithstanding that a carryover effect was observed in the free recall task when participants were exposed first to theta-frequency binaural beats, this effect allowed us to highlight a noteworthy and unanswered question regarding how long the psychophysiological effects of the binaural-beat exposure remain after the cessation of this exposure. Although carryover effects are undesirable, in this study it helped to reveal the existence of a relatively long washout period. The 26-minute (i.e., 9 minutes to complete the free recall, recognition, and distracting tasks, a 2-minute break, and a 15-minute induction) washout period between frequency interventions was inadequate to impede a carryover effect when participants were exposed to theta-frequency binaural beats. This unexpected finding could be due to the drowsiness and relaxation caused by theta binaural beats exposure, suggesting that these effects were maintained over time even during white noise exposure. Therefore, we can hypothesize that the inhibitory effects after theta exposure were maintained for a longer period of time compared to beta binaural beats. This finding should be considered in future research to avoid a potential carryover effect. Lastly, the fact that the carryover effect was only present in the free recall task and not in the recognition task might suggest, as our results from the conditional probability for recall indicated, the implication of the recollection component, being selectively influenced by binaural beats. This could denote a difference between recollection and familiarity in terms of the areas involved during binaural-beat exposure. Based on previous research, which established the engagement of different brain regions in

recollection and familiarity, we can theorize a possible influence in the hippocampus and the parahippocampal cortex (Davachi, Mitchell, & Wagner, 2003; Kensinger & Schacter, 2006; Ranganath et al., 2004) caused by binaural-beat exposure that affected the recollection component.

So far, binaural-beat research has fundamentally focused on its effects during the retrieval phase, but not much is known about its effect during the encoding phase. Further experimental work is needed to estimate the differences in the results in memory tasks when participants are exposed to binaural beats during both the encoding and retrieval of the information to determine the extent to which both phases contribute to an improvement in memory. Another possible line of research could be to determine if shorter binaural beat induction periods elicit the same improvements in memory tasks such as those found in other studies in which it is possible to observe changes in the EEG using a short exposure of 1000 ms (Karino et al., 2004). Further, it would be interesting to ascertain the possible influence of theta binaural beats in cognitive flexibility, since previous studies have suggested that reduced frontal theta activity may be correlated with a lower cognitive flexibility (Sauseng et al., 2006; Yeung, Han, Sze, & Chan, 2016). In addition, on a wider level, it could be examined if this increase in the number of recalled words also occurs in participants with ADHD or elderly people who have difficulties memorizing and remembering information, which opens new appealing lines of research in clinical areas.

In summary, behavioral effects of binaural beat induction are a relatively under-researched area, which may have important practical applications as long as replicable empirical evidence is provided and assertions by unsupported data are not made. Nevertheless, we believe that a fundamental issue for future research would be to replicate the obtained effects and investigate

the psychophysiological mechanisms underlying those cases in which binaural beats show effectiveness to affect the cognitive performance (memory and attention). Hence, further research is needed to understand what behavioral, cognitive, and physiological changes occur and in which clinical areas they can be applied with efficiency and cost effectiveness.

7.6 CONCLUSIONS

Based on our results, we can conclude that beta-frequency binaural beats, in comparison to theta-frequency binaural beats and white noise, are an effective method to enhance the long-term memory, being improved in both free recall and recognition. Specifically, beta binaural beats seem to improve the encoding of new information in an entirely passive way without any previous active training, making binaural beats a useful tool, interesting, and worthy of further in-depth research.

*"Nothing in this world is harder than speaking the truth,
nothing easier than flattery."*

—Fyodor Dostoyevsky

8

Conclusiones finales



EN primer lugar, en base a los resultados obtenidos en el metaanálisis podemos observar que la exposición a los tonos binaurales produjo unos resultados consistentes en las diferentes áreas de aplicación. El tamaño del efecto, aunque mediano, se ha visto corroborado por diferentes autores con una variedad de

aplicaciones, tiempos de exposición y frecuencias. Los resultados de la meta-regresión nos han aportado una valiosa información acerca de las variables que explican en mayor profundidad la heterogeneidad encontrada entre los estudios y que guiarán a futuras investigaciones a seleccionar las variables más efectivas como, por ejemplo, el tiempo de exposición. El tiempo bajo exposición binaural parece ser una variable importante a tener en cuenta, ya que los resultados sugieren que es necesario un tiempo mínimo para que se produzca el fenómeno de *entrainment*. Por otro lado, el momento de la exposición también parece determinar la efectividad de los tonos binaurales, siendo la exposición durante la tarea la que expresó una menor efectividad en comparación con la exposición antes de la tarea y antes y durante.

En segundo lugar, hemos podido comprobar que la exposición a los tonos binaurales afecta a la memoria a largo plazo, y que la dirección del efecto depende de la frecuencia utilizada. La exposición a los tonos binaurales en la gama de frecuencia beta mejoró la ejecución de los sujetos en las tareas de recuerdo libre y reconocimiento en comparación con el ruido blanco y el grupo expuesto a tonos binaurales theta, mientras que la exposición binaural theta redujo la proporción de palabras recordadas y el índice de sensibilidad d' en comparación con el ruido blanco y el grupo que escuchó los tonos binaurales beta. Sin embargo, una vez que condicionamos el recuerdo libre a la proporción de palabras correctamente reconocidas, las diferencias ya no fueron significativas. Este resultado tiene importantes implicaciones ya que denota una afectación diferencial en las áreas involucradas durante la exposición a los tonos binaurales que afecta al componente de recolección y no al de familiaridad.

Adicionalmente, el hecho de que encontrásemos una interacción entre el orden de presentación y las frecuencias theta nos indica que los efectos producidos por la exposición

theta es más duradera que cuando utilizamos las frecuencias beta. Esta interacción sólo fue evidente en el recuerdo libre y no en el reconocimiento. Este hecho, nuevamente parece indicar la afectación del componente de recolección señalando la posibilidad de que los tonos binaurales influyan en la actividad hipocampal. Esta hipótesis estaría en consonancia con varios modelos de memoria, los cuales proponen que el hipocampo juega un rol importante en la recolección, mientras que las regiones del lóbulo temporal medio circundante, como el giro parahipocámpico, son importantes para la familiaridad.

Por tanto, nuestros hallazgos aportan evidencia convergente sobre la idea de que los tonos binaurales actúan como una técnica de estimulación neuronal que funciona moderando las oscilaciones cerebrales de las que los procesos cognitivos específicos se benefician y que las oscilaciones en la banda beta podrían ser particularmente relevante para este propósito, mientras que la banda theta, aunque como hemos visto tienen un papel importante en la memoria, parecen interferir en la codificación o recuerdo del material aprendido. No obstante, han mostrado consistentemente su efectividad en la reducción de la ansiedad y la percepción del dolor en los estudios revisados en el meta-análisis. De esta manera, la estimulación binaural theta puede ser especialmente útil en el tratamiento del insomnio o el estrés aportando una reducción de la activación.

El fenómeno de la estimulación binaural y sus consecuencias psicofisiológicas merece un estudio más a fondo y controlado. Es necesario un mayor número de estudios para determinar qué efectos conductuales, afectivos y cognitivos pueden tener diferentes patrones de tonos binaurales. Si bien estos resultados son alentadores con el fin de la optimización del comportamiento en poblaciones sanas y clínicas, estudios futuros deberían investigar

CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES FINALES

posibles nuevos usos en diversas poblaciones, así como determinar el mecanismo por el cual la exposición a los tonos binaurales se manifiesta en cambios comportamentales, cognitivos y afectivos.

9

Referencias

Abeln, V., Kleinert, J., Strüder, H. K., & Schneider, S. (2014). Brainwave entrainment for better sleep and post-sleep state of young elite soccer players—A pilot study. *European journal of sport science*, 14(5), 393–402.

- Ackermann, S., & Rasch, B. (2014). Differential effects of Non-REM and REM sleep on memory consolidation? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14(2), 430.
- Ades, A. E., Lu, G., & Higgins, J. P. T. (2005). The interpretation of random-effects meta-analysis in decision models. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 25(6), 646–654.
- Aftanas, L. I., & Golocheikine, S. A. (2001). Human anterior and frontal midline theta and lower alpha reflect emotionally positive state and internalized attention: high-resolution EEG investigation of meditation. *Neuroscience Letters*, 310(1), 57–60.
- Aftanas, L. I., & Golocheikine, S. A. (2002). Non-linear dynamic complexity of the human EEG during meditation. *Neuroscience Letters*, 330(2), 143–146.
- Ajiboye, A. B., Willett, F. R., Young, D. R., Memberg, W. D., Murphy, B. A., Miller, J. P., ... Kirsch, R. F. (2017). Restoration of reaching and grasping movements through brain-controlled muscle stimulation in a person with tetraplegia: a proof-of-concept demonstration. *The Lancet*, 389(10081), 1821–1830.
- Akeroyd, M. A. (2010). A binaural beat constructed from a noise (L). *The Journal of the Acoustical Society of America*, 128(6), 3301–3304.
- Aksu, F., Gültekin, İ., İnan, S. Y., & Baysal, F. (1998). The effects of piracetam on morphine-induced amnesia and analgesia: The possible contribution of central opiateergic mechanisms on the anti-amnesic effect of piracetam. *Inflammopharmacology*, 6(1), 53–65.

- Alameda, J. R., & Cuetos, F. (1995). Diccionario de frecuencias de las unidades lingüísticas del español. *Servicio de Publicaciones de La Universidad de Oviedo*.
- Albouy, P., Weiss, A., Baillet, S., & Zatorre, R. J. (2017). Selective entrainment of theta oscillations in the dorsal stream causally enhances auditory working memory performance. *Neuron*, 94(1), 193–206.
- Alfimova, M. V., & Uvarova, L. G. (2006). Changes in the EEG spectral power during perception of neutral and emotionally salient words in schizophrenic patients, their relatives and healthy individuals from the general population. *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti imeni IP Pavlova*, 57(4), 426–436.
- Alper, K. R., Prichep, L. S., Kowalik, S., Rosenthal, M. S., & John, E. R. (1998). Persistent QEEG abnormality in crack cocaine users at 6 months of drug abstinence. *Neuropsychopharmacology*, 19(1), 1–9.
- Ammirati, F., Colivicchi, F., Di Battista, G., Garelli, F. F., & Santini, M. (1998). Electroencephalographic correlates of vasovagal syncope induced by head-up tilt testing. *Stroke*, 29(11), 2347–2351.
- Amzica, F., & Steriade, M. (1995). Short-and long-range neuronal synchronization of the slow (< 1 Hz) cortical oscillation. *Journal of neurophysiology*, 73(1), 20–38.
- Andersen, P., & Andersson, S. A. (1968). *Physiological basis of the alpha rhythm*. Bronx, NY: Plenum Publishing Corporation.
- Anderson, A. K., Wais, P. E., & Gabrieli, J. D. E. (2006). Emotion enhances remembrance of

- neutral events past. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(5), 1599–1604.
- Anderson, K. L., Rajagovindan, R., Ghacibeh, G. A., Meador, K. J., & Ding, M. (2009). Theta oscillations mediate interaction between prefrontal cortex and medial temporal lobe in human memory. *Cerebral Cortex*, 20(7), 1604–1612.
- Ando, M., Natsume, T., Kukihara, H., Shibata, H., & Ito, S. (2011). Efficacy of mindfulness-based meditation therapy on the sense of coherence and mental health of nurses. *Health*, 3(2), 118–122.
- Arns, M., Conners, C. K., & Kraemer, H. C. (2013). A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *Journal of attention disorders*, 17(5), 374–383.
- Arzi, A., Shedlesky, L., Ben-Shaul, M., Nasser, K., Oksenberg, A., Hairston, I. S., & Sobel, N. (2012). Humans can learn new information during sleep. *Nature neuroscience*, 15(10), 1460–1465.
- Atwater, F. H. (2001). Binaural beats and the regulation of arousal levels. *Proceedings of the TANS*, 11.
- Audacity Team. (2015). *Audacity®: Free Audio Editor and Recorder [Computer program]*. *Audacity® software is copyright (c) 1999-2015 Audacity Team*. The name Audacity® is a registered trademark of Dominic Mazzoni.
- Baijal, S., & Srinivasan, N. (2010). Theta activity and meditative states: spectral changes during concentrative meditation. *Cognitive processing*, 11(1), 31–38.

- Ball, G. J., Gloor, P., & Schaul, N. (1977). The cortical electromicrophysiology of pathological delta waves in the electroencephalogram of cats. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 43(3), 346–361.
- Barhwal, K., Hota, S. K., Jain, V., Prasad, D., Singh, S. B., & Ilavazhagan, G. (2009). Acetyl-l-carnitine (ALCAR) prevents hypobaric hypoxia-induced spatial memory impairment through extracellular related kinase-mediated nuclear factor erythroid 2-related factor 2 phosphorylation. *Neuroscience*, 161(2), 501–514.
- Barr, D. F., Mullin, T. A., & Herbert, P. S. (1977). Application of binaural beat phenomenon with aphasic patients. *Archives of Otolaryngology*, 103(4), 192–194.
- Barr, M. S., Rajji, T. K., Zomorodi, R., Radhu, N., George, T. P., Blumberger, D. M., & Daskalakis, Z. J. (2017). Impaired theta-gamma coupling during working memory performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 189, 104–110.
- Barrett, T. R., & Ekstrand, B. R. (1972). Effect of sleep on memory: III. Controlling for time-of-day effects. *Journal of experimental psychology*, 96(2), 321.
- Barry, R. J., Cocker, K. I., Anderson, J. W., Gordon, E., & Rennie, C. (1992). Does the N100 evoked potential really habituate? Evidence from a paradigm appropriate to a clinical setting. *International Journal of Psychophysiology*, 13(1), 9–16.
- Barten, D. M., & Albright, C. F. (2008). Therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology*, 37(2-3), 171–186.
- Bartus, R. T., Dean, R. L., Sherman, K. A., Friedman, E., & Beer, B. (1981). Profound effects of

- combining choline and piracetam on memory enhancement and cholinergic function in aged rats. *Neurobiology of Aging*, 2(2), 105–111.
- Başar, E., Başar-Eroğlu, C., Karakaş, S., & Schürmann, M. (2000). Brain oscillations in perception and memory. *International Journal of Psychophysiology*, 35(2–3), 95–124.
- Başar-Eroglu, C., Başar, E., Demiralp, T., & Schürmann, M. (1992). P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *International Journal of Psychophysiology*, 13(2), 161–179.
- Bastoji, H., & Jouvet, M. (1988). Successful treatment of idiopathic hypersomnia and narcolepsy with modafinil. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 12(5), 695–700.
- Battleday, R. M., & Brem, A.-K. (2015). Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 25(11), 1865–1881.
- Baumeister, J., Barthel, T., Geiss, K. R., & Weiss, M. (2008). Influence of phosphatidylserine on cognitive performance and cortical activity after induced stress. *Nutritional Neuroscience*, 11(3), 103–110.
- Baumeister, J., Reinecke, K., Liesen, H., & Weiss, M. (2008). Cortical activity of skilled performance in a complex sports related motor task. *European Journal of Applied Physiology*, 104(4), 625–631.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2007). The somatic sensory system.

- Neuroscience: Exploring the Brain* (3rd ed.) Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 387–421.
- Beauchene, C., Abaid, N., Moran, R., Diana, R. A., & Leonessa, A. (2016). The Effect of Binaural Beats on Visuospatial Working Memory and Cortical Connectivity. *PLoS One*, 11(11), e0166630.
- Beauchene, C., Abaid, N., Moran, R., Diana, R. A., & Leonessa, A. (2017). The effect of binaural beats on verbal working memory and cortical connectivity. *Journal of Neural Engineering*, 14(2), 26014.
- Becher, A. K., Höhne, M., Axmacher, N., Chaieb, L., Elger, C. E., & Fell, J. (2015). Intracranial electroencephalography power and phase synchronization changes during monaural and binaural beat stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 41(2), 254–263.
- Begg, C. B., & Mazumdar, M. (1994). Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias. *Biometrics*, 50(4), 1088–1101.
- Belsley, D. A., Kuh, E., & Welsch, R. E. (1980). *Regression Diagnostics*. Hoboken, NJ, USA: Wiley.
- Benson, K., & Feinberg, I. (1975). Sleep and memory: retention 8 and 24 hours after initial learning. *Psychophysiology*, 12(2), 192–195.
- Benson, K., & Feinberg, I. (1977). The beneficial effect of sleep in an extended Jenkins and Dallenbach paradigm. *Psychophysiology*, 14(4), 375–384.

- Béracochéa, D., Cagnard, B., Célérier, A., le Merrer, J., Pérès, M., & Piérard, C. (2001). First evidence of a delay-dependent working memory-enhancing effect of modafinil in mice. *Neuroreport*, 12(2), 375–378.
- Berger, H. (1929). Electroencephalogram in humans. *Archiv Fur Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 87, 527–570.
- Berger, H. (1933). Über das elektroencephalogramm des menschen. Achte mitteilung. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87, 452–469.
- Besle, J., Schevon, C. A., Mehta, A. D., Lakatos, P., Goodman, R. R., McKhann, G. M., ... & Schroeder, C. E. (2011). Tuning of the human neocortex to the temporal dynamics of attended events. *The Journal of Neuroscience*, 31(9), 3176–3185.
- Bidelman, G. M. (2015). Induced neural beta oscillations predict categorical speech perception abilities. *Brain and Language*, 141, 62–69.
- Birbaumer, N. (1970). The EEG of congenitally blind adults. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 29(3), 318.
- Blumenfeld, Z., & Brontë-Stewart, H. (2015). High Frequency Deep Brain Stimulation and Neural Rhythms in Parkinson's Disease. *Neuropsychology Review*, 25(4), 384–397.
- Bollimunta, A., Chen, Y., Schroeder, C. E., & Ding, M. (2008). Neuronal mechanisms of cortical alpha oscillations in awake-behaving macaques. *The Journal of neuroscience*, 28(40), 9976–9988.

- Bönöczk, P., Panczel, G., & Nagy, Z. (2002). Vinpocetine increases cerebral blood flow and oxygenation in stroke patients: a near infrared spectroscopy and transcranial Doppler study. *European journal of ultrasound*, 15(1), 85–91.
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P., & Rothstein, H. R. (2009). *Introduction to Meta-Analysis*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2010). A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, 1(2), 97–111.
- Borisjuk, A., Semple, M. N., & Rinzel, J. (2002). Adaptation and inhibition underlie responses to time-varying interaural phase cues in a model of inferior colliculus neurons. *Journal of neurophysiology*, 88(4), 2134–2146.
- Born, J., & Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychological research*, 76(2), 192–203.
- Born, J., Rasch, B., & Gais, S. (2006). Sleep to Remember. *The Neuroscientist*, 12(5), 410–424.
- Botella, B. A., & Meca, J. S. (2015). *Meta-análisis en ciencias sociales y de la salud*. Madrid: Síntesis.
- Bösel, R. (1993). Die cerebrale Theta-Rhythmizität unterstützt kontextabhängige Diskriminationsleistungen. *Kognitionswissenschaft*, 3(1), 53–69.
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Treatment of cognitive deficits in schizophrenia. *Current*

- opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*, 7(7), 608–613.
- Brady, B., & Stevens, L. (2000). Binaural-Beat Induced Theta EEG Activity and Hypnotic Susceptibility. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 43(1), 53–69.
- Brandt, M. D., Ellwardt, E., & Storch, A. (2014). Short- and long-term treatment with modafinil differentially affects adult hippocampal neurogenesis. *Neuroscience*, 278, 267–275.
- Brealy, J. A., Shaw, A., Richardson, H., Singh, K. D., Muthukumaraswamy, S. D., & Keedwell, P. A. (2015). Increased visual gamma power in schizoaffective bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 45(4), 783–794.
- Brenner, C. A., Krishnan, G. P., Vohs, J. L., Ahn, W.-Y., Hetrick, W. P., Morzorati, S. L., & O'Donnell, B. F. (2009). Steady State Responses: Electrophysiological Assessment of Sensory Function in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(6), 1065–1077.
- Brenner, R. P., Ulrich, R. F., Spiker, D. G., Sclabassi, R. J., Reynolds, C. F., Marin, R. S., & Boller, F. (1986). Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 64(6), 483–492.
- Bresnahan, S. M., & Barry, R. J. (2002). Specificity of quantitative EEG analysis in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry research*, 112(2), 133–144.
- Brokaw, K., Tishler, W., Manceor, S., Hamilton, K., Gaulden, A., Parr, E., & Wamsley, E. J. (2016). Resting state EEG correlates of memory consolidation. *Neurobiology of*

learning and memory, 130, 17–25.

Buchanan, T. W., & Lovallo, W. R. (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 26(3), 307–317.

Budzynski, T. (2006). The clinical guide to sound and light. In *Proceedings of Brainwave Entrainment Symposium*.

Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. New York: Oxford University Press.

Cabeza, R., & Nyberg, L. (1997). Imaging cognition: An empirical review of PET studies with normal subjects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(1), 1–26.

Cabeza, R., Grady, C. L., Nyberg, L., McIntosh, A. R., Tulving, E., Kapur, S., ... Craik, F. I. M. (1997). Age-Related Differences in Neural Activity during Memory Encoding and Retrieval: A Positron Emission Tomography Study. *The Journal of Neuroscience*, 17(1), 391–400.

Cahn, B. R., & Polich, J. (2006). Meditation states and traits: EEG, ERP, and neuroimaging studies. *Psychological bulletin*, 132(2), 180.

Cahn, B. R., Delorme, A., & Polich, J. (2010). Occipital gamma activation during Vipassana meditation. *Cognitive processing*, 11(1), 39–56.

Calderone, D. J., Lakatos, P., Butler, P. D., & Castellanos, F. X. (2014). Entrainment of neural oscillations as a modifiable substrate of attention. *Trends in cognitive sciences*, 18(6), 300–309.

- Canali, P., Sarasso, S., Rosanova, M., Casarotto, S., Sferrazza-Papa, G., Gosseries, O., ... Benedetti, F. (2015). Shared reduction of oscillatory natural frequencies in bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia. *Journal of Affective Disorders*, 184, 111–115.
- Cantor, D. S., & Evans, J. R. (2013). *Clinical neurotherapy: application of techniques for treatment*. Boston, MA: Academic Press.
- Caplan, J. B., Madsen, J. R., Raghavachari, S., & Kahana, M. J. (2001). Distinct patterns of brain oscillations underlie two basic parameters of human maze learning. *Journal of Neurophysiology*, 86(1), 368–380.
- Caravaglios, G., Castro, G., Muscoso, E. G., Crivelli, D., & Balconi, M. (2016). Beta responses in healthy elderly and in patients with amnesic mild cognitive impairment during a task of temporal orientation of attention. *Clinical EEG and Neuroscience*, 1550059416676144.
- Casey, S. J., Solomons, L. C., Steier, J., Kabra, N., Burnside, A., Pengo, M. F., ... Kopelman, M. D. (2016). Slow wave and REM sleep deprivation effects on explicit and implicit memory during sleep. *Neuropsychology*, 30(8), 931–945.
- Chaieb, L., Wilpert, E. C., Reber, T. P., & Fell, J. (2015). Auditory beat stimulation and its effects on cognition and mood states. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 70.
- Chamot, A. U., & Kupper, L. (1989). Learning strategies in foreign language instruction. *Foreign language annals*, 22(1), 13–22.

- Chang, C. C., Hsu, S. D. H., Lee, J. J., Tellier, L. C. A. M., Yang, R., & Zhao, B. (n.d.). BGI Cognitive Genomics Lab: Proposal for Gene-Trait Association Study of g. Retrieved March 4, 2017, from http://www.cog-genomics.org/static/pdf/bgi_gp_proposal.pdf
- Chatrian, G. E., Bergamini, L., Dondey, M., Klass, D. W., Lennox-Buchthal, M., & Petersen, I. (1974). A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 37(5), 538–548.
- Chen, Y., & Huang, X. (2016). Modulation of alpha and beta oscillations during an n-back task with varying temporal memory load. *Frontiers in Psychology*, 6, 2031.
- Chermahini, S. A., & Hommel, B. (2010). The (b) link between creativity and dopamine: spontaneous eye blink rates predict and dissociate divergent and convergent thinking. *Cognition*, 115(3), 458–465.
- Cheron, G., Leroy, A., De Saedeleer, C., Bengoetxea, A., Lipshits, M., Cebolla, A., ... & McIntyre, J. (2006). Effect of gravity on human spontaneous 10-Hz electroencephalographic oscillations during the arrest reaction. *Brain research*, 1121(1), 104–116.
- Cheron, G., Márquez-Ruiz, J., & Dan, B. (2016). Oscillations, timing, plasticity, and learning in the cerebellum. *The Cerebellum*, 15(2), 122–138.
- Chiesa, A. (2009). Zen meditation: An integration of current evidence. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 15(5), 585–592.

- Clayton, M., Sager, R., & Will, U. (2005). In time with the music: the concept of entrainment and its significance for ethnomusicology. In *European meetings in ethnomusicology*. (pp. 1–82). Romanian Society for Ethnomusicology.
- Cohen, A. D. (1995). *Second language learning and use strategies: Clarifying the issues*. Washington, DC: Department of Education.
- Cohen, A. D. (1996). Verbal reports as a source of insights into second language learner strategies. *1996 Volume 7 Numbers 1 & 2*, 7(1), 11.
- Cohen, A. D., & Macaro, E. (2007). *Language learner strategies: Thirty years of research and practice*. Oxford: Oxford University Press.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19565683>
- Cohen, J., Boshes, L. D., & Snider, R. S. (1961). Electroencephalographic changes following retrolental fibroplasia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 13(6), 914–922.
- Collura, T. F., & David Siever, C. E. T. (2009). Auditory-visual entrainment in relation to mental health and EEG. In T. Budzynski, H, Budzynski, J. Evans, & A. Abarbanel (Eds.). *Introduction to quantitative EEG and neurofeedback: Advanced theory and applications*. New York, NY: Academic Press.
- Colrain, I. M., Turlington, S., & Baker, F. C. (2009). Impact of alcoholism on sleep architecture and EEG power spectra in men and women. *Sleep*, 32(10), 1341.

- Colzato, L. S., Barone, H., Sellaro, R., & Hommel, B. (2017a). More attentional focusing through binaural beats: evidence from the global–local task. *Psychological Research*, 81(1), 271–277.
- Colzato, L. S., Steenbergen, L., & Sellaro, R. (2017b). The effect of gamma-enhancing binaural beats on the control of feature bindings. *Experimental Brain Research*, 235(7), 2125–2131.
- Conte, E., Conte, S., Santacroce, N., Federici, A., Todarello, O., Orsucci, F., ... & Laterza, V. (2013). A Fast Fourier Transform Analysis of Time Series Data of Heart Rate Variability During Alfa-Rhythm Stimulation in Brain Entrainment. *Neuroquantology*, 11(3), 410–415.
- Cook, R. D., & Weisberg, S. (1982). *Residuals and Influence in Regression*. London: Chapman & Hall.
- Cotillon, N., Nafati, M., & Edeline, J. M. (2000). Characteristics of reliable tone-evoked oscillations in the rat thalamo-cortical auditory system. *Hearing research*, 142(1), 113–130.
- Courtemanche, R., & Lamarre, Y. (2005). Local field potential oscillations in primate cerebellar cortex: synchronization with cerebral cortex during active and passive expectancy. *Journal of neurophysiology*, 93(4), 2039–2052.
- Courtemanche, R., Pellerin, J. P., & Lamarre, Y. (2002). Local field potential oscillations in primate cerebellar cortex: modulation during active and passive expectancy. *Journal of*

- neurophysiology*, 88(2), 771–782.
- Crespo, A., Recuero, M., Galvez, G., & Begoña, A. (2013). Effect of Binaural Stimulation on Attention and EEG. *Archives of Acoustics*, 38(4).
- Cummins, T. D., & Finnigan, S. (2007). Theta power is reduced in healthy cognitive aging. *International Journal of Psychophysiology*, 66(1), 10–17.
- Cvetkovic, D., Powers, R., & Cosic, I. (2009). Preliminary evaluation of electroencephalographic entrainment using thalamocortical modelling. *Expert Systems*, 26(4), 320–338.
- D'Angelo, E., & De Zeeuw, C. I. (2009). Timing and plasticity in the cerebellum: focus on the granular layer. *Trends in neurosciences*, 32(1), 30–40.
- Da Silva, F. L., & Van Leeuwen, W. S. (1977). The cortical source of the alpha rhythm. *Neuroscience letters*, 6(2), 237–241.
- Dabu-Bondoc, S., Vadivelu, N., Benson, J., Perret, D., & Kain, Z. N. (2010). Hemispheric Synchronized Sounds and Perioperative Analgesic Requirements. *Anesthesia & Analgesia*, 110(1), 208–210.
- Dartigues, J. F., Carcaillon, L., Helmer, C., Lechevallier, N., Lafuma, A., & Khoshnood, B. (2007). Vasodilators and nootropics as predictors of dementia and mortality in the PAQUID cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(3), 395–399.
- Daselaar, S. M., Prince, S. E., Dennis, N. A., Hayes, S. M., Kim, H., & Cabeza, R. (2009). Posterior midline and ventral parietal activity is associated with retrieval success and

- encoding failure. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 13.
- Davachi, L., Mitchell, J. P., & Wagner, A. D. (2003). Multiple routes to memory: Distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(4), 2157–2162.
- De Koninck, J., Christ, G., Hébert, G., & Rinfret, N. (1990). Language learning efficiency, dreams and REM sleep. *Psychiatric Journal of the University of Ottawa*, 15(2), 91–92.
- de Vanssay-Maigne, A., Noulhiane, M., Devauchelle, A. D., Rodrigo, S., Baudoin-Chial, S., Meder, J. F., ... Chassoux, F. (2011). Modulation of encoding and retrieval by recollection and familiarity: Mapping the medial temporal lobe networks. *NeuroImage*, 58(4), 1131–1138.
- Decroix, L., Tonoli, C., Soares, D. D., Tagougui, S., Heyman, E., & Meeusen, R. (2016). Acute cocoa flavanol improves cerebral oxygenation without enhancing executive function at rest or after exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 41(12), 1225–1232.
- Dement, W., & Kleitman, N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 9(4), 673–690.
- DeNoble, V. J. (1987). Vinpocetine enhances retrieval of a step-through passive avoidance response in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 26(1), 183–186.
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*,

7(3), 177–188.

Dickter, C. L., & Kieffaber, P. D. (2013). *EEG methods for the psychological sciences*. London: Sage.

Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114–126.

Dillbeck, M. C., & Bronson, E. C. (1981). Short-Term Longitudinal Effects of the Transcendental Meditation Technique on EEG Power and Coherence. *International Journal of Neuroscience*, 14(3–4), 147–151.

Dimond, S. J., & Brouwers, E. M. (1976). Increase in the power of human memory in normal man through the use of drugs. *Psychopharmacology*, 49(3), 307–309.

Domino, E. F., Ni, L., Thompson, M., Zhang, H., Shikata, H., Fukai, H., ... Ohya, I. (2009). Tobacco smoking produces widespread dominant brain wave alpha frequency increases. *International Journal of Psychophysiology*, 74(3), 192–198.

Donoghue, J. P., Sanes, J. N., Hatsopoulos, N. G., & Gaál, G. (1998). Neural discharge and local field potential oscillations in primate motor cortex during voluntary movements. *Journal of Neurophysiology*, 79(1), 159–173.

Dove, H. W. (1841). Die Combination der Eindrücke beider Ohren und beider Augen zu einem Eindruck. *Monatsberichte der Berliner preussische Akademie der Wissenschaften*, 41, 251–252.

- Drachman, D. A. (2005). Do we have brain to spare?. *Neurology*, 64(12), 2004–2005.
- Draganova, R., Ross, B., Borgmann, C., & Pantev, C. (2002). Auditory cortical response patterns to multiple rhythms of AM sound. *Ear and hearing*, 23(3), 254–265.
- Draganova, R., Ross, B., Wollbrink, A., & Pantev, C. (2008). Cortical steady-state responses to central and peripheral auditory beats. *Cerebral Cortex*, 18(5), 1193–1200.
- Dresler, M., Shirer, W. R., Konrad, B. N., Müller, N. C. J., Wagner, I. C., Fernández, G., ... Greicius, M. D. (2017). Mnemonic Training Reshapes Brain Networks to Support Superior Memory. *Neuron*, 93(5), 1227–1235.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Über das gedächtnis: untersuchungen zur experimentellen psychologie*. Leipzig: Duncker & Humblot.
- Ecsy, K., Jones, A. K. P., & Brown, C. A. (2017). Alpha-range visual and auditory stimulation reduces the perception of pain. *European Journal of Pain*, 21(3), 562–572.
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315(7109), 629–634.
- 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.
- Ekstrand, B. R. (1967). Effect of sleep on memory. *Journal of experimental psychology*, 75(1), 64.

- Ekstrand, B. R. (1972). To sleep, perchance to dream: About why we forget. In C. P. Duncan, L. Sechrest, & A. W. Melton (Eds.), *Human memory: Festschrift for Benton J. Underwood* (pp. 59–82). New York: Appelton-Century-Crofts.
- El-Sayed, E., Larsson, J. O., Persson, H. E., & Rydelius, P. A. (2002). Altered cortical activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder during attentional load task. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(7), 811–819.
- Emmons, W. H., & Simon, C. W. (1956). The non-recall of material presented during sleep. *The American journal of psychology*, 76–81.
- Ennaceur, A., Cavoy, A., Costa, J. C., & Delacour, J. (1989). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. II: Effects of piracetam and pramiracetam. *Behavioural brain research*, 33(2), 197–207.
- Evans, J. S., & Stanovich, K. E. (2013). Dual-Process Theories of Higher Cognition. *Perspectives on Psychological Science*, 8(3), 223–241.
- Eysenck, M. W. (1976). Arousal, learning, and memory. *Psychological Bulletin*, 83(3), 389–404.
- Feinberg, I., & Floyd, T. C. (1979). Systematic Trends Across the Night in Human Sleep Cycles. *Psychophysiology*, 16(3), 283–291.
- Feingold, J., Gibson, D. J., DePasquale, B., & Graybiel, A. M. (2015). Bursts of beta oscillation differentiate postperformance activity in the striatum and motor cortex of monkeys performing movement tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(44), 13687–13692.

Fell, J., & Axmacher, N. (2011). The role of phase synchronization in memory processes.

Nature reviews neuroscience, 12(2), 105–118.

Fell, J., Klaver, P., Lehnertz, K., Grunwald, T., Schaller, C., Elger, C. E., & Fernández, G.

(2001). Human memory formation is accompanied by rhinal–hippocampal coupling and decoupling. *Nature neuroscience*, 4(12), 1259–1264.

Fell, J., Ludowig, E., Rosburg, T., Axmacher, N., & Elger, C. E. (2008). Phase-locking

within human mediotemporal lobe predicts memory formation. *Neuroimage*, 43(2), 410–419.

Fenyés, S., & Földes, J. (1975). Radiocirculographic study of the effect of ethyl apovincamate

on the cerebral circulation. *Arzneimittel-Forschung*, 26(10a), 1963–1964.

Fernández, M. M. (1996). Señales aleatorias y ruido. *ETS de Ingenieros de Telecomunicación*.

Retrieved from <http://lmi.bwh.harvard.edu/papers/pdfs/1996/martin-fernandezCOURSE96b.pdf>

Fink, A., & Neubauer, A. C. (2006). EEG alpha oscillations during the performance of verbal

creativity tasks: Differential effects of sex and verbal intelligence. *International Journal of Psychophysiology*, 62(1), 46–53.

Fink, A., Grabner, R. H., Benedek, M., & Neubauer, A. C. (2006). Divergent thinking training

is related to frontal electroencephalogram alpha synchronization. *European Journal of Neuroscience*, 23(8), 2241–2246

Fink, A., Grabner, R. H., Benedek, M., Reishofer, G., Hauswirth, V., Fally, M., ... & Neubauer,

A. C. (2009). The creative brain: Investigation of brain activity during creative

- problem solving by means of EEG and fMRI. *Human brain mapping*, 30(3), 734–748.
- Fink, A., Schwab, D., & Papousek, I. (2011). Sensitivity of EEG upper alpha activity to cognitive and affective creativity interventions. *International Journal of Psychophysiology*, 82(3), 233–239.
- Fisch, B. J. (1999). *Fisch and Spehlmann's EEG Primer: Basic principles of digital and analog EEG* (3rd ed.). Amsterdam: Elsevier.
- Fitzpatrick, D. C., Roberts, J. M., Kuwada, S., Kim, D. O., & Filipovic, B. (2009). Processing temporal modulations in binaural and monaural auditory stimuli by neurons in the inferior colliculus and auditory cortex. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 10(4), 579–593.
- Flavell, J. H. (1976). Metacognitive aspects of problem solving. *The nature of intelligence*, 12, 231–235.
- Foster, D. S. (1990). EEG and subjective correlates of alpha frequency binaural beats stimulation combined with alpha biofeedback. *Hemi-Sync J. VIII* (2), 1–2.
- Fowler, M. J., Sullivan, M. J., & Ekstrand, B. R. (1973). Sleep and memory. *Science*, 179(4070), 302–304.
- Foxe, J. J., & Snyder, A. C. (2011). The role of alpha-band brain oscillations as a sensory suppression mechanism during selective attention. *Frontiers in Psychology*, 2, 154.
- Frederick, J. A., Lubar, J. F., Rasey, H. W., Brim, S. A., & Blackburn, J. (1999). Effects of

- 18.5 Hz auditory and visual stimulation on EEG amplitude at the vertex. *Journal of Neurotherapy*, 3(3-4), 23-28.
- Freeman, W. J., Ahlfors, S. P., & Menon, V. (2009). Combining fMRI with EEG and MEG in order to relate patterns of brain activity to cognition. *International journal of psychophysiology*, 73(1), 43-52.
- Friedrich, W., Du, S., & Balt, K. (2015). Studying frequency processing of the brain to enhance long-term memory and develop a human brain protocol. *Technology and Health Care*, 23(s2), S465-S471.
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in cognitive sciences*, 9(10), 474-480.
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13-36.
- Fuster, J. M. (1995). Temporal processing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769(1), 173-182.
- Galbraith, R. F. (1988). A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Statistics in Medicine*, 7(8), 889-894.
- Ganji, S., Hellman, S., Stagg, S., & Furlow, J. (1993). Episodic Coma Due to Acute Basilar Artery Migraine: Correlation of EEG and Brainstem Auditory Evoked Potential Patterns. *Clinical EEG and Neuroscience*, 24(1), 44-48.

- Gao, J., Fan, J., Wu, B. W. Y., Zhang, Z., Chang, C., Hung, Y. S., ... & hung Sik, H. (2016). Entrainment of chaotic activities in brain and heart during MBSR mindfulness training. *Neuroscience letters*, 616, 218–223.
- Gao, X., Cao, H., Ming, D., Qi, H., Wang, X., Wang, X., ... Zhou, P. (2014). Analysis of EEG activity in response to binaural beats with different frequencies. *International Journal of Psychophysiology*, 94(3), 399–406.
- Garcia-Argibay, M., Santed, M. A., & Reales, J. M. (2017). Binaural auditory beats affect long-term memory. *Psychological Research*. Advance online publication.
- Gardner, R. J., Kersanté, F., Jones, M. W., & Bartsch, U. (2014). Neural oscillations during non-rapid eye movement sleep as biomarkers of circuit dysfunction in schizophrenia. *European Journal of Neuroscience*, 39(7), 1091–1106.
- Gasser, T., Jennen-Steinmetz, C., Sroka, L., Verleger, R., & Möcks, J. (1988). Development of the EEG of school-age children and adolescents II. Topography. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 69(2), 100–109.
- Gatev, P., Darbin, O., & Wichmann, T. (2006). Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Movement Disorders*, 21(10), 1566–1577.
- Gevins, A., Smith, M. E., Leong, H., McEvoy, L., Whitfield, S., Du, R., & Rush, G. (1998). Monitoring working memory load during computer-based tasks with EEG pattern recognition methods. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*, 40(1), 79–91.

- Gevins, A., Smith, M. E., McEvoy, L., & Yu, D. (1997). High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cerebral cortex*, 7(4), 374–385.
- Giurgea, C., & Salama, M. (1977). Nootropic drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology*, 1(3), 235–247.
- Giurgea, M. (1977). Piracetam: toxicity and reproduction studies. *Il Farmaco; Edizione Pratica*, 32(1), 47–52.
- Goldman-Rakic, P.S. (1996). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), 13473–13480.
- Golombic, E. M., Ding, N., Bickel, S., Lakatos, P., Schevon, C. A., McKhann, G. M., ... & Poeppel, D. (2013). Mechanisms underlying selective neuronal tracking of attended speech at a “cocktail party”. *Neuron*, 77(5), 980–991.
- Golombic, E. M., Poeppel, D., & Schroeder, C. E. (2012). Temporal context in speech processing and attentional stream selection: a behavioral and neural perspective. *Brain and language*, 122(3), 151–161.
- Gomez-Ramirez, M., Kelly, S. P., Molholm, S., Sehatpour, P., Schwartz, T. H., & Foxe, J. J. (2011). Oscillatory sensory selection mechanisms during intersensory attention to rhythmic auditory and visual inputs: a human electrocorticographic investigation. *The Journal of Neuroscience*, 31(50), 18556–18567.
- Goodin, P., Ciorciari, J., Baker, K., Carrey, A.-M., Harper, M., & Kaufman, J. (2012). A High-

- Density EEG Investigation into Steady State Binaural Beat Stimulation. *PLoS ONE*, 7(4), e34789.
- Gosselin, P. A., & Gagné, J. P. (2010). Use of a Dual-Task Paradigm to Measure Listening Effort Utilisation d'un paradigme de double tâche pour mesurer l'attention auditive. *Inscription au Répertoire*, 34(1), 43.
- Goswami, U. (2011). A temporal sampling framework for developmental dyslexia. *Trends in cognitive sciences*, 15(1), 3–10.
- Gottfredson, L. S. (2003). g, jobs and life. In H. Nyborg (Ed.), *The Scientific Study of General Intelligence*. New York, NY: Elsevier Science.
- Grau, M., Montero, J. L., & Balasch, J. (1987). Effect of Piracetam on electrocorticogram and local cerebral glucose utilization in the rat. *General Pharmacology: The Vascular System*, 18(2), 205–211.
- Green, R. L., & Wilson, W. P. (1961). Asymmetries of beta activity in epilepsy, brain tumor, and cerebrovascular disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 13(1), 75–78.
- Greenberg, R., Pearlman, C., Schwartz, W. R., & Grossman, H. Y. (1983). Memory, emotion, and REM sleep. *Journal of abnormal psychology*, 92(3), 378.
- Grieser, C., Greenberg, R., & Harrison, R. H. (1972). The adaptive function of sleep: the differential effects of sleep and dreaming on recall. *Journal of Abnormal Psychology*, 80(3), 280.

- Groen, J. J. (1964). Super-and subliminal binaural beats. *Acta oto-laryngologica*, 57(3-6), 224-230.
- Grose, J. H., & Mamo, S. K. (2012). Electrophysiological measurement of binaural beats: effects of primary tone frequency and observer age. *Ear and hearing*, 32(2), 187.
- Gross, R. (2012). *Psychology: The science of mind and behaviour* (6th ed.). London, England: Hodder Education.
- Grunwald, M., Weiss, T., Krause, W., Beyer, L., Rost, R., Gutberlet, I., & Gertz, H. J. (1999). Power of theta waves in the EEG of human subjects increases during recall of haptic information. *Neuroscience Letters*, 260(3), 189-192.
- Gu, X., Wright, B. A., & Green, D. M. (1995). Failure to hear binaural beats below threshold. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 97(1), 701-703.
- Guilford, J. P. (1967). *The nature of human intelligence*. New York, NY: McGraw-Hill.
- Gulberti, A., Moll, C. K. E., Hamel, W., Buhmann, C., Koeppen, J. A., Boelmans, K., ... Engel, A. K. (2015). Predictive timing functions of cortical beta oscillations are impaired in Parkinson's disease and influenced by L-DOPA and deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *NeuroImage: Clinical*, 9, 436-449.
- Gupta, S., Singh, P., Sharma, B. M., & Sharma, B. (2015). Neuroprotective Effects of Agomelatine and Vinpocetine Against Chronic Cerebral Hypoperfusion Induced Vascular Dementia. *Current Neurovascular Research*, 12(3), 240-252.

- Guruprasath, G., & Gnanavel, S. (2015). Effect of continuous and short burst binaural beats on EEG signals. In *2015 International Conference on Innovations in Information, Embedded and Communication Systems (ICIIECS)* (pp. 1–4). IEEE.
- Hall, M.-H., Spencer, K. M., Schulze, K., McDonald, C., Kalidindi, S., Kravariti, E., ... Rijdsdijk, F. (2011). The genetic and environmental influences of event-related gamma oscillations on bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *13*(3), 260–271.
- Hanslmayr, S., & Staudigl, T. (2014). How brain oscillations form memories — A processing based perspective on oscillatory subsequent memory effects. *NeuroImage*, *85*, 648–655.
- Harding, L. (2005, November 01). Forgotten victims of East German doping take their battle to court. *The Guardian [London]*. Retrieved January 26, 2016, from <http://www.theguardian.com/sport/2005/nov/01/athletics.gdnport3>
- Harmony, T. (2013). The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *7*.
- Harmony, T., Hinojosa, G., Marosi, E., Becker, J., Rodríguez, M., Reyes, A., & Rocha, C. (1990). Correlation between EEG spectral parameters and an educational evaluation. *International Journal of Neuroscience*, *54*(1–2), 147–155.
- Harmony, T., Marosi, E., Becker, J., Rodríguez, M., Reyes, A., Fernández, T., ... & Bernal, J. (1995). Longitudinal quantitative EEG study of children with different performances on a reading-writing test. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *95*(6),

426–433.

Hasselmo, M. E. (2005). What is the function of hippocampal theta rhythm?—Linking behavioral data to phasic properties of field potential and unit recording data. *Hippocampus*, 15(7), 936–949.

Hebert, R., & Lehmann, D. (1977). Theta bursts: An EEG pattern in normal subjects practising the transcendental meditation technique. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 42(3), 397–405.

Hedges, L. V. (1981). Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect size and Related Estimators. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 6(2), 107–128.

Hedges, L. V., & Olkin, L. (1985). *Statistical methods for meta-analysis*. New York: Academic Press.

Heine, R. (1914). *Über Wiedererkennen und rückwirkende Hemmung*. Leipzig, Germany: Johann Ambrosius Barth.

Heller, W., Nitschke, J. B., Etienne, M. A., & Miller, G. A. (1997). Patterns of regional brain activity differentiate types of anxiety. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(3), 376.

Hiew, C. C. (1995). Hemi-Sync into creativity. *Hemi-Sync Journal*, 13(1), 3–5.

Higgins, J. P. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327(7414), 557–560.

Hink, R. F., Koder, K., Yamada, O., Kaga, K., & Suzuki, J. (1980). Binaural Interaction of a Beating Frequency-Following Response. *International Journal of Audiology*, 19(1),

36–43.

Hoaglin, D. C., Iglewicz, B., & Tukey, J. W. (1986). Performance of Some Resistant Rules for Outlier Labeling. *Journal of the American Statistical Association*, 81(396), 991.

Hommel, B., Sellaro, R., Fischer, R., Borg, S., & Colzato, L. S. (2016). High-Frequency Binaural Beats Increase Cognitive Flexibility: Evidence from Dual-Task Crosstalk. *Frontiers in Psychology*, 7, 1287.

Hosaka, R., Nakajima, T., Aihara, K., Yamaguchi, Y., & Mushiake, H. (2015). The suppression of beta oscillations in the primate supplementary motor complex reflects a volatile state during the updating of action sequences. *Cerebral Cortex*, 26(8), 3442–3452.

Hsieh, L. T., & Ranganath, C. (2014). Frontal midline theta oscillations during working memory maintenance and episodic encoding and retrieval. *NeuroImage*, 85, 721–729.

Hsu, C. C., Cheng, C. W., & Chiu, Y. S. (2017). Analyze the beta waves of electroencephalogram signals from young musicians and non-musicians in major scale working memory task. *Neuroscience Letters*, 640, 42–46.

Huang, T. L., & Charyton, C. (2008). A comprehensive review of the psychological effects of brainwave entrainment. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 14(5), 38–50.

Hughes, J. R. (2008). Gamma, fast, and ultrafast waves of the brain: their relationships with epilepsy and behavior. *Epilepsy & Behavior*, 13(1), 25–31.

Hughes, S. W., & Crunelli, V. (2005). Thalamic mechanisms of EEG alpha rhythms and their

- pathological implications. *The Neuroscientist*, 11(4), 357–372.
- Hülsdünker, T., Mierau, A., & Strüder, H. K. (2015). Higher balance task demands are associated with an increase in individual alpha peak frequency. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 695–695.
- Hultquist, J. F., Schumann, K., Woo, J. M., Manganaro, L., McGregor, M. J., Doudna, J., ... Marson, A. (2016). A Cas9 Ribonucleoprotein Platform for Functional Genetic Studies of HIV-Host Interactions in Primary Human T Cells. *Cell Reports*, 17(5), 1438–1452.
- Hutchison, M. (1994). *Mega brain power: transform your life with mind machines and brain nutrients*. New York, NY: Hyperion.
- Hutchison, W. D., Dostrovsky, J. O., Walters, J. R., Courtemanche, R., Boraud, T., Goldberg, J., & Brown, P. (2004). Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(42), 9240–9243.
- Ioannou, C. I., Pereda, E., Lindsen, J. P., & Bhattacharya, J. (2015). Electrical Brain Responses to an Auditory Illusion and the Impact of Musical Expertise. *PloS one*, 10(6), e0129486.
- Iramina, K., Ueno, S., & Matsuoka, S. (1996). MEG and EEG topography of frontal midline theta rhythm and source localization. *Brain topography*, 8(3), 329–331.
- Isik, B. K., Esen, A., Büyükerkmen, B., Kiliç, A., & Menziletoglu, D. (2017). Effectiveness

- of binaural beats in reducing preoperative dental anxiety. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 4–7.
- Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Jonides, J., & Perrig, W. J. (2008). Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(19), 6829–6833.
- Jaeggi, S. M., Studer-Luethi, B., Buschkuhl, M., Su, Y. F., Jonides, J., & Perrig, W. J. (2010). The relationship between n-back performance and matrix reasoning—implications for training and transfer. *Intelligence*, 38(6), 625–635.
- Jaiswal, N., Ray, W., & Slobounov, S. (2010). Encoding of visual–spatial information in working memory requires more cerebral efforts than retrieval: Evidence from an EEG and virtual reality study. *Brain Research*, 1347, 80–89.
- Jan, J. E., & Wong, P. K. (1988). Behaviour of the alpha rhythm in electroencephalograms of visually impaired children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 30(4), 444–450.
- Jatoi, M. A., Kamel, N., Malik, A. S., Faye, I., & Begum, T. (2014). A survey of methods used for source localization using EEG signals. *Biomedical Signal Processing and Control*, 11, 42–52.
- Jeavons, P. M. (1964). The electro-encephalogram in blind children. *The British Journal of Ophthalmology*, 48, 83–101.
- Jenkins, J. G., & Dallenbach, K. M. (1924). Obliviscence during sleep and waking. *The*

American Journal of Psychology, 605–612.

Jensen, A. (1969). How Much Can We Boost IQ and Scholastic Achievement. *Harvard Educational Review*, 39(1), 1–123.

Jensen, M. P., Gertz, K. J., Kupper, A. E., Braden, A. L., Howe, J. D., Hakimian, S., & Sherlin, L. H. (2013). Steps toward developing an EEG biofeedback treatment for chronic pain. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 38(2), 101–108.

Jensen, O., & Colgin, L. L. (2007). Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends in cognitive sciences*, 11(7), 267–269.

Jirakittayakorn, N., & Wongsawat, Y. (2017). Brain Responses to a 6-Hz Binaural Beat: Effects on General Theta Rhythm and Frontal Midline Theta Activity. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 365.

John, E. R., Prichep, L., Ahn, H., Easton, P., Fridman, J., & Kaye, H. (1983). Neurometric evaluation of cognitive dysfunctions and neurological disorders in children. *Progress in neurobiology*, 21(4), 239–290.

John, E. R., Prichep, L., Fridman, J., & Easton, P. (1988). Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science*, 239(4836), 162–169.

Jongkees, B. J., & Colzato, L. S. (2016). Spontaneous eye blink rate as predictor of dopamine-related cognitive function—A review. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 71, 58–82.

Jun Zhang, L. (2001). Awareness in reading: EFL students' metacognitive knowledge of

- reading strategies in an acquisition-poor environment. *Language Awareness*, 10(4), 268–288.
- Kahana, M. J., Sekuler, R., Caplan, J. B., Kirschen, M., & Madsen, J. R. (1999). Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation. *Nature*, 399(6738), 781–784.
- Kaminski, R., Chen, Y., Fischer, T., Tedaldi, E., Napoli, A., Zhang, Y., ... Khalili, K. (2016). Elimination of HIV-1 Genomes from Human T-lymphoid Cells by CRISPR/Cas9 Gene Editing. *Scientific Reports*, 6(1), 22555.
- Kaplan, G. B., & Hammer, R. P. (Eds.). (2008). *Brain circuitry and signaling in psychiatry: Basic science and clinical implications*. New York, NY: American Psychiatric Pub.
- Karbach, J., & Verhaeghen, P. (2014). Making Working Memory Work A Meta-Analysis of Executive-Control and Working Memory Training in Older Adults. *Psychological science*, 25(11), 2027–2037.
- Karino, S. (2006). Neuromagnetic Responses to Binaural Beat in Human Cerebral Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 96(4), 1927–1938.
- Karino, S., Yumoto, M., Itoh, K., Uno, A., Matsuda, M., Yamakawa, K., ... Kaga, K. (2004). Magnetoencephalographic study of human auditory steady-state responses to binaural beat. *International Congress Series*, 1270, 169–172.
- Karino, S., Yumoto, M., Itoh, K., Uno, A., Yamakawa, K., Sekimoto, S., & Kaga, K. (2006). Neuromagnetic responses to binaural beat in human cerebral cortex. *Journal of*

- neurophysiology*, 96(4), 1927–1938.
- Kaser, M., Deakin, J. B., Michael, A., Zapata, C., Bansal, R., Ryan, D., ... Sahakian, B. J. (2017). Modafinil improves episodic memory and working memory cognition in patients with remitted depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2(2), 115–122.
- Kasprzak, C. (2011). Influence of binaural beats on EEG signal. *Acta physica polonica A*, 119(6A), 986–990.
- Kay, L. M. (2014). Circuit oscillations in odor perception and memory. *Progress in Brain Research*, 208, 223–251.
- Keizer, A. W., Verment, R. S., & Hommel, B. (2010). Enhancing cognitive control through neurofeedback: A role of gamma-band activity in managing episodic retrieval. *Neuroimage*, 49(4), 3404–3413.
- Keizer, A. W., Verschoor, M., Verment, R. S., & Hommel, B. (2010). The effect of gamma enhancing neurofeedback on the control of feature bindings and intelligence measures. *International Journal of Psychophysiology*, 75(1), 25–32.
- Kellaway, P. (1990). An orderly approach to visual analysis: characteristics of the normal EEG of adults and children. In D.W. Klass, D.D. Daly (Eds.) *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. New York, NY: Raven Press.
- Kennel, S., Taylor, A. G., Lyon, D., & Bourguignon, C. (2010). Pilot Feasibility Study of Binaural Auditory Beats for Reducing Symptoms of Inattention in Children and

- Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Pediatric Nursing*, 25(1), 3–11.
- Kennerly, R. C. (1994). *An empirical investigation into the effect of beta frequency binaural beat audio signals on four measures of human memory (MSc thesis)*. West Georgia College.
- Kensinger, E. A., & Schacter, D. L. (2006). Amygdala activity is associated with the successful encoding of item, but not source, information for positive and negative stimuli. *Journal of Neuroscience*, 26(9), 2564–2570.
- Kerekes, D. (2003). *Headpress 25: William Burroughs & the flicker machine*. Manchester, England: Headpress.
- Kessler, J., Thiel, A., Karbe, H., & Heiss, W. D. (2000). Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. *Stroke*, 31(9), 2112–2116.
- Kikuchi, M., Yoshimura, Y., Hiraishi, H., Munesue, T., Hashimoto, T., Tsubokawa, T., ... Minabe, Y. (2015). Reduced long-range functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(2), 248–254.
- Kitchigina, V., Popova, I., Sinelnikova, V., Malkov, A., Astasheva, E., Shubina, L., & Aliev, R. (2013). Disturbances of septohippocampal theta oscillations in the epileptic brain: Reasons and consequences. *Experimental Neurology*, 247, 314–327.
- Kliempt, P., Ruta, D., Ogston, S., Landeck, A., & Martay, K. (1999). Hemispheric-synchronisation during anaesthesia: a double-blind randomised trial using audiotapes

- for intra-operative nociception control. *Anaesthesia*, 54(8), 769–773.
- Klimesch, W. (1996). Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *International Journal of Psychophysiology*, 24(1), 61–100.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain research reviews*, 29(2), 169–195.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Roehm, D., Pöllhuber, D., & Stadler, W. (2000). Simultaneous desynchronization and synchronization of different alpha responses in the human electroencephalograph: a neglected paradox?. *Neuroscience letters*, 284(1), 97–100.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Schimke, H., & Ripper, B. (1997). Theta synchronization and alpha desynchronization in a memory task. *Psychophysiology*, 34(2), 169–176.
- Knight, M., & Mather, M. (2009). Reconciling findings of emotion-induced memory enhancement and impairment of preceding items. *Emotion*, 9(6), 763–781.
- Knyazev, G. G. (2007). Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31(3), 377–395.
- Knyazev, G. G. (2012). EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1), 677–695.
- Knyazev, G. G., Savostyanov, A. N., Bocharov, A. V., Dorosheva, E. A., Tamozhnikov, S. S., & Saprigyn, A. E. (2015). Oscillatory correlates of autobiographical memory.

International Journal of Psychophysiology, 95(3), 322–332.

Koehler, S., Lauer, P., Schreppel, T., Jacob, C., Heine, M., Boreatti-Hümmer, A., ... & Herrmann, M. J. (2009). Increased EEG power density in alpha and theta bands in adult ADHD patients. *Journal of neural transmission*, 116(1), 97–104.

Konrad, C., Herbert, J. S., Schneider, S., & Seehagen, S. (2016). The relationship between prior night's sleep and measures of infant imitation. *Developmental Psychobiology*, 4(58), 450–461.

Kopell, N., Whittington, M. A., & Kramer, M. A. (2011). Neuronal assembly dynamics in the beta1 frequency range permits short-term memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(9), 3779–3784.

Kraus, J., & Porubanová, M. (2015). The effect of binaural beats on working memory capacity. *Studia Psychologica*, 57(2), 135.

Krause, C. M., Sillanmäki, L., Koivisto, M., Saarela, C., Häggqvist, A., Laine, M., & Hämäläinen, H. (2000). The effects of memory load on event-related EEG desynchronization and synchronization. *Clinical neurophysiology*, 111(11), 2071–2078.

Kucewicz, M. T., Cimbalnik, J., Matsumoto, J. Y., Brinkmann, B. H., Bower, M. R., Vasoli, V., ... Worrell, G. A. (2014). High frequency oscillations are associated with cognitive processing in human recognition memory. *Brain*, 137(8), 2231–2244.

Kueider, A. M., Parisi, J. M., Gross, A. L., & Rebok, G. W. (2012). Computerized cognitive training with older adults: a systematic review. *PloS one*, 7(7), e40588.

- Kuo, C. C., Luu, P., Morgan, K. K., Dow, M., Davey, C., Song, J., ... & Tucker, D. M. (2014). Localizing movement-related primary sensorimotor cortices with multi-band EEG frequency changes and functional MRI. *PLoS one*, 9(11), e112103.
- Kuwada, S., Yin, T. C., & Wickesberg, R. E. (1979). Response of cat inferior colliculus neurons to binaural beat stimuli: possible mechanisms for sound localization. *Science*, 206(4418), 586–588.
- LaBar, K. S., & Phelps, E. A. (1998). Arousal-Mediated Memory Consolidation: Role of the Medial Temporal Lobe in Humans. *Psychological Science*, 9(6), 490–493.
- Lagopoulos, J., Xu, J., Rasmussen, I., Vik, A., Malhi, G. S., Eliassen, C. F., ... Ellingsen, Ø. (2009). Increased theta and alpha EEG activity during nondirective meditation. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 15(11), 1187–1192.
- Lakatos, P., Karmos, G., Mehta, A. D., Ulbert, I., & Schroeder, C. E. (2008). Entrainment of Neuronal Oscillations as a Mechanism of Attentional Selection. *Science*, 320(5872), 110–113.
- Lakatos, P., Schroeder, C. E., Leitman, D. I., & Javitt, D. C. (2013). Predictive suppression of cortical excitability and its deficit in schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, 33(28), 11692–11702.
- Lalo, E., Gilbertson, T., Doyle, L., Di Lazzaro, V., Cioni, B., & Brown, P. (2007). Phasic increases in cortical beta activity are associated with alterations in sensory processing in the human. *Experimental brain research*, 177(1), 137–145.

- Landmann, N., Kuhn, M., Maier, J.-G., Spiegelhalder, K., Baglioni, C., Frase, L., ... Nissen, C. (2015). REM sleep and memory reorganization: Potential relevance for psychiatry and psychotherapy. *Neurobiology of Learning and Memory*, 122, 28–40.
- Lane, J. D., Kasian, S. J., Owens, J. E., & Marsh, G. R. (1998). Binaural Auditory Beats Affect Vigilance Performance and Mood. *Physiology & Behavior*, 63(2), 249–252.
- Lanni, C., Lenzken, S. C., Pascale, A., Del Vecchio, I., Racchi, M., Pistoia, F., & Govoni, S. (2008). Cognition enhancers between treating and doping the mind. *Pharmacological Research*, 57(3), 196–213.
- Lau, E. Y. Y., Wong, M. L., Lau, K. N. T., Hui, F. W. Y., & Tseng, C. (2015). Rapid-Eye-Movement-Sleep (REM) Associated Enhancement of Working Memory Performance after a Daytime Nap. *PloS One*, 10(5), e0125752.
- Lavallee, C. F., Koren, S. A., & Persinger, M. A. (2011). A Quantitative Electroencephalographic Study of Meditation and Binaural Beat Entrainment. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 17(4), 351–355.
- Lawlor-Savage, L., & Goghari, V. M. (2016). Dual N-Back Working Memory Training in Healthy Adults: A Randomized Comparison to Processing Speed Training. *PloS one*, 11(4), e0151817.
- Le Bon, O., Neu, D., Berquin, Y., Lanquart, J. P., Hoffmann, R., Mairesse, O., & Armitage, R. (2012). Ultra-Slow delta power in chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Research*, 200(2–3), 742–747.

- Le Scouarnec, R. P., Poirier, R. M., Owens, J. E., Gauthier, J., Taylor, A. G., & Foresman, P. A. (2001). Use of binaural beat tapes for treatment of anxiety: a pilot study of tape preference and outcomes. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 7(1), 58–63.
- Lebedev, M. A., & Wise, S. P. (2000). Oscillations in the premotor cortex: single-unit activity from awake, behaving monkeys. *Experimental brain research*, 130(2), 195–215.
- Lee, G. T., Lee, C., Kim, K. H., & Jung, K. Y. (2014). Regional and inter-regional theta oscillation during episodic novelty processing. *Brain and Cognition*, 90, 70–75.
- Lee, H. S., Ghetti, A., Pinto-Duarte, A., Wang, X., Dziewczapolski, G., Galimi, F., ... Heinemann, S. F. (2014). Astrocytes contribute to gamma oscillations and recognition memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(32), E3343–E3352.
- Lei, S., & Roetting, M. (2011). Influence of task combination on EEG spectrum modulation for driver workload estimation. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*, 53(2), 168–179.
- Leminen, M., Virkkala, J., Saure, E., Paajanen, T., Zee, P., Santostasi, G., ... Paunio, T. (2017). Enhanced Memory Consolidation Via Automatic Sound Stimulation during Non-REM Sleep. *Sleep*, 40(3), zsx003.
- Lentz, J. J., He, Y., & Townsend, J. T. (2014). A new perspective on binaural integration using response time methodology: super capacity revealed in conditions of binaural masking release. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 641.

- Lepper, M. R., & Greene, D. (1975). Turning play into work: Effects of adult surveillance and extrinsic rewards on children's intrinsic motivation. *Journal of Personality and Social Psychology*, 31(3), 479–486.
- Lewis, A. K., Osborn, I. P., & Roth, R. (2004). The Effect of Hemispheric Synchronization on Intraoperative Analgesia. *Anesthesia & Analgesia*, 533–536.
- Li, W., Ma, L., Yang, G., & Gan, W.-B. (2017). REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nature Neuroscience*, 20(3), 427–437.
- Licklider, J. C. R., Webster, J. C., & Hedlund, J. M. (1950). On the Frequency Limits of Binaural Beats. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 22(4), 468–473.
- Lin, Y., Liu, B., Liu, Z., & Gao, X. (2015). EEG gamma-band activity during audiovisual speech comprehension in different noise environments. *Cognitive neurodynamics*, 9(4), 389–398.
- Little, S., & Brown, P. (2014). The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20, S44–S48.
- Liu, F., Wang, J., Liu, C., Li, H., Deng, B., Fietkiewicz, C., & Loparo, K. A. (2016). A neural mass model of basal ganglia nuclei simulates pathological beta rhythm in Parkinson's disease. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 26(12), 123113.
- Lo, J. C., Ong, J. L., Leong, R. L., Gooley, J. J., & Chee, M. W. (2016). Cognitive performance, sleepiness, and mood in partially sleep deprived adolescents: the need for sleep study. *Sleep*, 39(3), 687–698.

- London, J. (2004). *Hearing in Time: psychological aspects of musical meter*. London: Oxford University Press.
- Lőrincz, M. L., Kékesi, K. A., Juhász, G., Crunelli, V., & Hughes, S. W. (2009). Temporal framing of thalamic relay-mode firing by phasic inhibition during the alpha rhythm. *Neuron*, 63(5), 683–696.
- Lovatt, D. J., & Warr, P. B. (1968). Recall after sleep. *The American journal of psychology*, 81(2), 253–257.
- Lustenberger, C., Boyle, M. R., Foulser, A. A., Mellin, J. M., & Fröhlich, F. (2015). Functional role of frontal alpha oscillations in creativity. *Cortex*, 67, 74–82.
- Lutz, A., Greischar, L. L., Rawlings, N. B., Ricard, M., & Davidson, R. J. (2004). Long-term meditators self-induce high-amplitude gamma synchrony during mental practice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(46), 16369–16373.
- Macaro, E. (2006). Strategies for language learning and for language use: Revising the theoretical framework. *The Modern Language Journal*, 90(3), 320–337.
- Macmillan, N. A., & Creelman, C. D. (2004). *Detection theory: A user's guide*. Mahwah: Psychology press.
- Mai, G., Minett, J. W., & Wang, W. S. Y. (2016). Delta, theta, beta, and gamma brain oscillations index levels of auditory sentence processing. *NeuroImage*, 133, 516–528.

- Mali, P., Esvelt, K. M., & Church, G. M. (2013). Cas9 as a versatile tool for engineering biology. *Nature Methods*, 10(10), 957–963.
- Malykh, A. G., & Sadaie, M. R. (2010). Piracetam and piracetam-like drugs. *Drugs*, 70(3), 287–312.
- Mandler, G. (1980). Recognizing: The judgment of previous occurrence. *Psychological Review*, 87(3), 252–271.
- Manza, P., Hau, C. L. V., & Leung, H. C. (2014). Alpha power gates relevant information during working memory updating. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(17), 5998–6002.
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294(5544), 1048–1052.
- Maquet, P., Degueldre, C., Delfiore, G., Aerts, J., Péters, J. M., Luxen, A., & Franck, G. (1997). Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *The Journal of neuroscience*, 17(8), 2807–2812.
- Marchetti, P., D'Avanzo, C., Orsato, R., Montagnese, S., Schiff, S., Kaplan, P. W., ... Amodio, P. (2011). Electroencephalography in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 141(5), 1680–1689.
- Marioni, R. E., Valenzuela, M. J., Van den Hout, A., Brayne, C., & Matthews, F. E. (2012). Active cognitive lifestyle is associated with positive cognitive health transitions and compression of morbidity from age sixty-five. *PLoS One*, 7(12), e50940.

- Martin, E. (1975). Generation-recognition theory and the encoding specificity principle. *Psychological Review*, 82(2), 150–153.
- Martin, J. R., Moreau, J. L., & Jenck, F. (1995). Aniracetam reverses memory impairment in rats. *Pharmacological Research*, 31(2), 133–136.
- Mastroiacovo, D., Kwik-Urbe, C., Grassi, D., Necozone, S., Raffaele, A., Pistacchio, L., ... Desideri, G. (2015). Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) Study-a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 101(3), 538–548.
- May, J. G., Gutierrez, C., & Harsin, C. A. (1995). The time-course of global precedence and consistency effects. *International Journal of Neuroscience*, 80(1–4), 237–245.
- McAlpine, D., Jiang, D., & Palmer, A. R. (1996). Interaural delay sensitivity and the classification of low best-frequency binaural responses in the inferior colliculus of the guinea pig. *Hearing research*, 97(1), 136–152.
- McAuley, J. D. (2010). Tempo and Rhythm. In M. Riess Jones, R. R. Fay, & A. N. Popper (Eds.), *Music Perception* (pp. 165–199). New York, NY: Springer New York.
- McAuliffe, K. (1983). Brain tuner. *Omni*, 6, 115–119.
- McConnell, P. A., Froeliger, B., Garland, E. L., Ives, J. C., & Sforzo, G. A. (2014). Auditory driving of the autonomic nervous system: Listening to theta-frequency binaural beats post-exercise increases parasympathetic activation and sympathetic withdrawal.

- Frontiers in Psychology*, 5, 1248.
- McFadden, D., & Pasanen, E. G. (1975). Binaural beats at high frequencies. *Science*, 190(4212), 394–396.
- McNair, D. M., Lorr, M., & Droppleman, L. F. (1971). Manual for the profile of mood states. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service.
- McNally, J. M., & McCarley, R. W. (2016). Gamma band oscillations. *Current Opinion in Psychiatry*, 29(3), 202–210.
- McVeigh, J., Evans-Brown, M., & Bellis, M. A. (2012). Drogas potenciadoras para la búsqueda de la perfección. *Adicciones*, 24(3), 185–190.
- Mecklinger, A. (1992). *Gedächtnissuchprozesse: eine Analyse ereigniskorrelierter Potentiale und der EEG-Spontanaktivität*. Neustadt an der Orla, Germany: Psychologie-Verlag-Union.
- Meehan, T. P., & Bressler, S. L. (2012). Neurocognitive networks: findings, models, and theory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(10), 2232–2247.
- Merrin, E. L., Floyd, T. C., & Fein, G. (1989). EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients. *Biological psychiatry*, 25(1), 60–66.
- Metzner, R. (2004). Nazis on Speed: Drogen im 3. Reich. *Journal of Psychoactive Drugs*, 36(2), 289–290.
- Mihajloski, T., Bohorquez, J., & Ozdamar, O. (2014). Effects of single cycle binaural beat

- duration on auditory evoked potentials. In 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (pp. 4587–4590).
- Mindus, P., Cronholm, B., Levander, S. E., & Schalling, D. (1976). Piracetam-induced improvement of mental performance. *Acta psychiatrica scandinavica*, 54(2), 150–160.
- Mitchell, D. J., McNaughton, N., Flanagan, D., & Kirk, I. J. (2008). Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal “theta”. *Progress in neurobiology*, 86(3), 156–185.
- Moore, B. C. J. (2012). *An introduction to the psychology of hearing* (6th ed.). London: Brill.
- Moran, L. V., & Hong, L. E. (2011). High vs low frequency neural oscillations in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 659–663.
- Moridis, C. N., Klados, M. A., Kokkinakis, I. A., Terzis, V., Economides, A. A., Karlovasitou, A., ... Karabatakis, V. E. (2010). The impact of audio-visual stimulation on alpha brain oscillations: An EEG study. In *Proceedings of the 10th IEEE International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine* (pp. 1–4). IEEE.
- Moriguchi, S., Shioda, N., Maejima, H., Zhao, X., Marszalec, W., Yeh, J. Z., ... & Narahashi, T. (2007). Nefiracetam potentiates N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function via protein kinase C activation and reduces magnesium block of NMDA receptor. *Molecular pharmacology*, 71(2), 580–587.
- Mouraux, A., Guerit, J. M., & Plaghki, L. (2003). Non-phase locked electroencephalogram (EEG) responses to CO₂ laser skin stimulations may reflect central interactions between A δ - and C-fibre afferent volleys. *Clinical neurophysiology*, 114(4), 710–722.

- Müller, G. E. (1911). *Zur analyse der gedächtnistätigkeit und des vorstellungsverlaufes* (Vol. 5). Leipzig, Germany: JA Barth.
- Müller, W. E., Eckert, G. P., & Eckert, A. (1999). Piracetam: novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry*, 32(S 1), 2–9.
- Murphy, H. M., Ekstrand, D., Tarchick, M., & Wideman, C. H. (2015). Modafinil as a cognitive enhancer of spatial working memory in rats. *Physiology & Behavior*, 142, 126–130.
- Murthy, V. N., & Fetz, E. E. (1996). Oscillatory activity in sensorimotor cortex of awake monkeys: synchronization of local field potentials and relation to behavior. *Journal of Neurophysiology*, 76(6), 3949–3967.
- Na, S. H., Jin, S. H., Kim, S. Y., & Ham, B. J. (2002). EEG in schizophrenic patients: mutual information analysis. *Clinical Neurophysiology*, 113(12), 1954–1960.
- Nacher, V., Ledberg, A., Deco, G., & Romo, R. (2013). Coherent delta-band oscillations between cortical areas correlate with decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(37), 15085–15090.
- Narayanan, B., Soh, P., Calhoun, V. D., Rúaño, G., Kocherla, M., Windemuth, A., ... Pearlson, G. D. (2015). Multivariate genetic determinants of EEG oscillations in schizophrenia and psychotic bipolar disorder from the BSNIP study. *Translational Psychiatry*, 5(6), e588.
- Nashiro, K., & Mather, M. (2011). Effects of emotional arousal on memory binding in normal aging and Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychology*, 124(3), 301–312.

- Nathan, P. J., Lu, K., Gray, M., & Oliver, C. (2006). The neuropharmacology of L-theanine (N-ethyl-L-glutamine) a possible neuroprotective and cognitive enhancing agent. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 6(2), 21–30.
- Néda, Z., Ravasz, E., Brechet, Y., Vicsek, T., & Barabási, A. L. (2000). Self-organizing processes: The sound of many hands clapping. *Nature*, 403(6772), 849–850.
- Newman, E. B. (1939). Forgetting of meaningful material during sleep and waking. *The American Journal of Psychology*, 52(1), 65–71.
- Nickolson, V. J., & Wolthuis, O. L. (1976). Effect of the acquisition-enhancing drug pracetam on rat cerebral energy metabolism. Comparison with naftidrofuryl and methamphetamine. *Biochemical pharmacology*, 25(20), 2241–2244.
- Niedermeyer, E., (2005). *The normal EEG of the waking adult. Electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins.
- Nielson, K. A., & Bryant, T. (2005). The effects of non-contingent extrinsic and intrinsic rewards on memory consolidation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 84(1), 42–48.
- Nielson, K. A., & Powless, M. (2007). Positive and negative sources of emotional arousal enhance long-term word-list retention when induced as long as 30min after learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 88(1), 40–47.
- Nisbet, J., & Shucksmith, J. (1986). *Learning strategies*. Taylor & Frances/Routledge.

- Noachtar, S., Binnie, C., Ebersole, J., Mauguière, F., Sakamoto, A., & Westmoreland, B. (1999). A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 52, 21–41.
- Nunez, P. L., & Srinivasan, R. (2006). *Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG*. London, England: Oxford University Press.
- Nunez, P. L., Wingeier, B. M., & Silberstein, R. B. (2001). Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Human brain mapping*, 13(3), 125–164.
- Nyhus, E., & Curran, T. (2010). Functional role of gamma and theta oscillations in episodic memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(7), 1023–1035.
- O’Brien, R. M. (2007). A Caution Regarding Rules of Thumb for Variance Inflation Factors. *Quality & Quantity*, 41(5), 673–690.
- O’Neill, P. K., Gordon, J. A., & Sigurdsson, T. (2013). Theta Oscillations in the Medial Prefrontal Cortex Are Modulated by Spatial Working Memory and Synchronize with the Hippocampus through Its Ventral Subregion. *Journal of Neuroscience*, 33(35), 14211–14224.
- Oda, Y., Onitsuka, T., Tsuchimoto, R., Hirano, S., Oribe, N., Ueno, T., ... Kanba, S. (2012). Gamma band neural synchronization deficits for auditory steady state responses in

- bipolar disorder patients. *PloS One*, 7(7), e39955.
- Oertel, H., Schneider, H. J., Stalla, G. K., Holsboer, F., & Zihl, J. (2004). The effect of growth hormone substitution on cognitive performance in adult patients with hypopituitarism. *Psychoneuroendocrinology*, 29(7), 839–850.
- Ogunrin, A. O. (2015). Effect of vinpocetine (cognitol™) on cognitive performances of a Nigerian population. *Annals of medical and health sciences research*, 4(4), 654–661.
- Ohara, S., Crone, N. E., Weiss, N., & Lenz, F. A. (2004). Attention to a painful cutaneous laser stimulus modulates electrocorticographic event-related desynchronization in humans. *Clinical Neurophysiology*, 115(7), 1641–1652.
- Olivers, C. N., & Nieuwenhuis, S. (2006). The beneficial effects of additional task load, positive affect, and instruction on the attentional blink. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 32(2), 364–379.
- Olmstead, R. (2005). Use of auditory and visual stimulation to improve cognitive abilities in learning-disabled children. *Journal of Neurotherapy*, 9(2), 49–61.
- O'Malley, J. M., & Chamot, A. U. (1990). *Learning strategies in second language acquisition*. New York, NY: Cambridge University Press.
- O'Malley, J. M., Chamot, A. U., & Küpper, L. (1989). Listening comprehension strategies in second language acquisition. *Applied linguistics*, 10(4), 418–437.
- O'Malley, J. M., Chamot, A. U., Stewner-Manzanares, G., Kupper, L., & Russo, R. P. (1985).

- Learning strategies used by beginning and intermediate ESL students. *Language learning*, 35(1), 21–46.
- Onitsuka, T., Oribe, N., & Kanba, S. (2013). Neurophysiological findings in patients with bipolar disorder. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 62, 197–206.
- Orosz, E., Deák, G. Y., & Benoist, G. (1975). Effect of ethyl apovincamate on the cerebral circulation. Serial angiography and regional cerebral circulation studies in neurosurgical patients. *Arzneimittel-Forschung*, 26(10a), 1951–1956.
- Ortiz, T., Martínez, A. M., Fernández, A., Maestu, F., Campo, P., Hornero, R., ... Poch, J. (2008). Impact of auditory stimulation at a frequency of 5 Hz in verbal memory. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 36(6), 307–313.
- Oster, G. (1973). Auditory Beats in the Brain. *Scientific American*, 229(4), 94–102.
- Ostrovskaya, R. U., Gruden, M. A., Bobkova, N. A., Sewell, R. D., Gudasheva, T. A., Samokhin, A. N., ... & Morozova-Roche, L. A. (2007). The nootropic and neuroprotective proline-containing dipeptide noopept restores spatial memory and increases immunoreactivity to amyloid in an Alzheimer's disease model. *Journal of Psychopharmacology*, 21(6), 611–619.
- Ostrovskaya, R. U., Gudasheva, T. A., Zaplina, A. P., Vahitova, J. V., Salimgareeva, M. H., Jamidanov, R. S., & Seredenin, S. B. (2008). Noopept stimulates the expression of NGF and BDNF in rat hippocampus. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 146(3), 334–337.

- Ostrovskaya, R. U., Romanova, G. A., Barskov, I. V., Shanina, E. V., Gudasheva, T. A., Victorov, I. V., ... & Seredenin, S. B. (1999). Memory restoring and neuroprotective effects of the proline-containing dipeptide, GVS-111, in a photochemical stroke model. *Behavioural pharmacology*, 10(5), 549–553.
- Ostrovskaya, R. U., Vakhitova, Y. V., Kuzmina, U. S., Salimgareeva, M. K., Zainullina, L. F., Gudasheva, T. A., ... Seredenin, S. B. (2014). Neuroprotective effect of novel cognitive enhancer noopept on AD-related cellular model involves the attenuation of apoptosis and tau hyperphosphorylation. *Journal of Biomedical Science*, 21(1), 74.
- Oswal, A., Brown, P., & Litvak, V. (2013). Synchronized neural oscillations and the pathophysiology of Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 26(6), 662–670.
- Oxford, R. L. (2013). *Teaching & Researching: Language Learning Strategies*. London, England: Routledge.
- Oxford, R., & Nyikos, M. (1989). Variables affecting choice of language learning strategies by university students. *The modern language journal*, 73(3), 291–300.
- Ozelo, H. F., Alessio, A., Sercheli, M. S., Bilevicius, E., Pedro, T., Pereira, F. R., ... Covolan, R. J. (2014). Pattern changes of EEG oscillations and BOLD signals associated with temporal lobe epilepsy as revealed by a working memory task. *BMC Neuroscience*, 15(1), 52.
- Padmanabhan, R., Hildreth, A. J., & Laws, D. (2005). A prospective, randomised, controlled

- study examining binaural beat audio and pre-operative anxiety in patients undergoing general anaesthesia for day case surgery. *Anaesthesia*, 60(9), 874–877.
- Palaniappan, R., Phon-Amnuaisuk, S., & Eswaran, C. (2015). On the binaural brain entrainment indicating lower heart rate variability. *International journal of cardiology*, 190, 262–263.
- Pantev, C., Oostenveld, R., Engelien, A., Ross, B., Roberts, L. E., & Hoke, M. (1998). Increased auditory cortical representation in musicians. *Nature*, 392(6678), 811–814.
- Paré, D., Collins, D. R., & Pelletier, J. G. (2002). Amygdala oscillations and the consolidation of emotional memories. *Trends in cognitive sciences*, 6(7), 306–314.
- Park, J., Lee, H., Kim, T., Park, G. Y., Lee, E. M., Baek, S., ... Kang, J. K. (2014). Role of low- and high-frequency oscillations in the human hippocampus for encoding environmental novelty during a spatial navigation task. *Hippocampus*, 24(11), 1341–1352.
- Pasquini, H. A., Tanaka, G. K., Basile, L. F., Velasques, B., Lozano, M. D., & Ribeiro, P. (2015). Electrophysiological correlates of long-term Soto Zen meditation. *BioMed Research International*, 2015, 1–7.
- Patrick, G. J. (1996). Improved neuronal regulation in ADHD: An application of 15 sessions of photic-driven EEG neurotherapy. *Journal of Neurotherapy*, 1(4), 27–36.
- Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362(6418), 342–345.

- Paus, T., Zatorre, R. J., Hofle, N., Caramanos, Z., Gotman, J., Petrides, M., & Evans, A. C. (1997). Time-Related Changes in Neural Systems Underlying Attention and Arousal During the Performance of an Auditory Vigilance Task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(3), 392–408.
- Pavlidis, A., Hogan, S. J., & Bogacz, R. (2015). Computational models describing possible mechanisms for generation of excessive beta oscillations in Parkinson's disease. *PLOS Computational Biology*, 11(12), e1004609.
- Pavlidou, A., Schnitzler, A., & Lange, J. (2014). Distinct spatio-temporal profiles of beta-oscillations within visual and sensorimotor areas during action recognition as revealed by MEG. *Cortex*, 54, 106–116.
- Pelsman, A., Hoyo-Vadillo, C., Gudasheva, T. A., Seredenin, S. B., Ostrovskaya, R. U., & Busciglio, J. (2003). GVS-111 prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down's syndrome human cortical neurons. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 21(3), 117–124.
- Pennekamp, P., Bösel, R., Mecklinger, A., & Ott, H. (1994). Differences in EEG-theta for responded and omitted targets in a sustained attention task. *Journal of Psychophysiology*, 8(2), 131–141.
- Perlis, M. L., Smith, M. T., Andrews, P. J., Orff, H., & Giles, D. E. (2001). Beta/Gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls. *Sleep*, 24(1), 110–117.

- Perrott, D. R., & Musicant, A. D. (1977). Rotating tones and binaural beats. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 61(5), 1288–1292.
- Perrott, D. R., & Nelson, M. A. (1969). Limits for the Detection of Binaural Beats. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 46(6B), 1477–1481.
- Peters, J. L., Sutton, A. J., Jones, D. R., Abrams, K. R., & Rushton, L. (2008). Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(10), 991–996.
- Peterson, J. B. (1999) *Maps of meaning: The architecture of belief*. New York: Routledge.
- Pfurtscheller, G. (2003). Induced oscillations in the alpha band: functional meaning. *Epilepsia*, 44(s12), 2–8.
- Phillips-Silver, J., & Keller, P. E. (2012). Searching for Roots of Entrainment and Joint Action in Early Musical Interactions. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 26.
- Pilon, M., Zadra, A., Joncas, S., & Montplaisir, J. (2006). Hypersynchronous delta waves and somnambulism: brain topography and effect of sleep deprivation. *Sleep*, 29(1), 77–84.
- Pintrich, P. R. (2002). The role of metacognitive knowledge in learning, teaching, and assessing. *Theory into practice*, 41(4), 219–225.
- Poch, C., Campo, P., & Barnes, G. R. (2014). Modulation of alpha and gamma oscillations related to retrospectively orienting attention within working memory. *European Journal of Neuroscience*, 40(2), 2399–2405.

- Posner, M. (2011). Mental training as a tool in the neuroscientific study of brain and cognitive plasticity. *Approaches and Assumptions in Human Neuroscience*, 5(17), 1–12.
- Pratt, H., Starr, A., Michalewski, H. J., Dimitrijevic, A., Bleich, N., & Mittelman, N. (2009). Cortical evoked potentials to an auditory illusion: binaural beats. *Clinical neurophysiology*, 120(8), 1514–1524.
- Preece, D. (2012). *The effect of working memory (n-back) training on fluid intelligence*. (Honours thesis, Edith Cowan University). Retrieved from http://ro.ecu.edu.au/theses_hons/54
- Raghavachari, S., Kahana, M. J., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Kirschen, M. P., Bourgeois, B., ... & Lisman, J. E. (2001). Gating of human theta oscillations by a working memory task. *The journal of Neuroscience*, 21(9), 3175–3183.
- Raij, T. T., Forss, N., Stancák, A., & Hari, R. (2004). Modulation of motor-cortex oscillatory activity by painful A δ - and C-fiber stimuli. *Neuroimage*, 23(2), 569–573.
- Rammsayer, T., & Stahl, J. (2004). Extraversion-related differences in response organization: evidence from lateralized readiness potentials. *Biological Psychology*, 66(1), 35–49.
- Ranganath, C., Yonelinas, A. P., Cohen, M. X., Dy, C. J., Tom, S. M., & D'Esposito, M. (2004). Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychologia*, 42(1), 2–13.
- Rangaswamy, M., Porjesz, B., Chorlian, D. B., Choi, K., Jones, K. A., Wang, K., ... Begleiter, H. (2003). Theta Power in the EEG of Alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27(4), 607–615.

- Rao, M. G., Holla, B., Varambally, S., Raveendranathan, D., Venkatasubramanian, G., & Gangadhar, B. N. (2013). Piracetam treatment in patients with cognitive impairment. *General Hospital Psychiatry, 35*(4), 451.e5-451.e6.
- Reardon, S. (2015). Leukaemia success heralds wave of gene-editing therapies. *Nature, 527*(7577), 146–147.
- Rechtschaffen, A., Kales, A., Berger, R. J., Dement, W. C., Jacobsen, A., Johnson, L. C., ... & Roth, B. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington, DC: Public Health Service, US Government.
- Reddy, K. R. C., Kumar, V., & Yadav, K. (2012). Study of Brāhmī Ghṛta and piracetam in amnesia. *Ancient Science of Life, 32*(1), 11.
- Reedijk, S. A., Bolders, A., Colzato, L. S., & Hommel, B. (2015). Eliminating the Attentional Blink through Binaural Beats: A Case for Tailored Cognitive Enhancement. *Frontiers in Psychiatry, 6*, 82.
- Reedijk, S. A., Bolders, A., & Hommel, B. (2013). The impact of binaural beats on creativity. *Frontiers in Human Neuroscience, 7*, 786.
- Regaçone, S. F., Lima, D. D., Banzato, M. S., Guçãõ, A. C., Valenti, V. E., & Frizzo, A. C. (2014). Association between central auditory processing mechanism and cardiac autonomic regulation. *International archives of medicine, 7*(1), 21.
- Rizzuto, D. S., Madsen, J. R., Bromfield, E. B., Schulze-Bonhage, A., Seelig, D., Aschenbrenner-

- Scheibe, R., & Kahana, M. J. (2003). Reset of human neocortical oscillations during a working memory task. *Proceedings of the national academy of Sciences*, 100(13), 7931–7936.
- Rogers, J. M., & Panegyres, P. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14(10), 919–927.
- Romano-Micha, J. (2003). Databases or Specific Training Protocols for Neurotherapy? A Proposal for a “Clinical Approach to Neurotherapy”. *Journal of Neurotherapy*, 7(3–4), 69–85.
- Rosenberg, M. S. (2005). The file-drawer problem revisited: a general weighted method for calculating fail-safe numbers in meta-analysis. *Evolution*, 59(2), 464–468.
- Rosenthal, R. (1991). *Meta-Analytic Procedures for Social Research*. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, Inc.
- Rosenthal, R. (1994). Parametric measures of effect size. In H. Cooper & L. V. Hedges (Eds.), *The handbook of research synthesis* (pp. 231–244). New York: Russell Sage Foundation.
- Ross, B., Draganova, R., Picton, T. W., & Pantev, C. (2003). Frequency specificity of 40-Hz auditory steady-state responses. *Hearing research*, 186(1), 57–68.
- Roux, F., & Uhlhaas, P. J. (2014). Working memory and neural oscillations: alpha–gamma versus theta–gamma codes for distinct WM information? *Trends in Cognitive Sciences*, 18(1), 16–25.

- Roy, D. S., Kitamura, T., Okuyama, T., Ogawa, S. K., Sun, C., Obata, Y., ... Tonegawa, S. (2017). Distinct Neural Circuits for the Formation and Retrieval of Episodic Memories. *Cell*, 170(5), 1000–1012.
- Rubin, J. (1975). What the “Good Language Learner” Can Teach Us. *TESOL Quarterly*, 9(1), 41.
- Rubino, D., Robbins, K. A., & Hatsopoulos, N. G. (2006). Propagating waves mediate information transfer in the motor cortex. *Nature Neuroscience*, 9(12), 1549–1557.
- Rutishauser, U., Ross, I. B., Mamelak, A. N., & Schuman, E. M. (2010). Human memory strength is predicted by theta-frequency phase-locking of single neurons. *Nature*, 464(7290), 903–907.
- Saad, J. F., Kohn, M. R., Clarke, S., Lagopoulos, J., & Hermens, D. F. (2015). Is the theta/beta EEG marker for ADHD inherently flawed?. *Journal of attention disorders*, 1(12).
- Sadaghiani, S., Scheeringa, R., Lehongre, K., Morillon, B., Giraud, A. L., D’Esposito, M., & Kleinschmidt, A. (2012). Alpha-band phase synchrony is related to activity in the fronto-parietal adaptive control network. *The Journal of Neuroscience*, 32(41), 14305–14310.
- Saletu, B., & Grünberger, J. (1985). Memory dysfunction and vigilance: neurophysiological and psychopharmacological aspects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 444(1 Memory Dysfun), 406–427.
- Samaha, J., Sprague, T. C., & Postle, B. R. (2016). Decoding and Reconstructing the Focus of

- Spatial Attention from the Topography of Alpha-band Oscillations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28(8), 1090–1097.
- Sanes, J. N., & Donoghue, J. P. (1993). Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(10), 4470–4474.
- Sarnthein, J., Petsche, H., Rappelsberger, P., Shaw, G. L., & Von Stein, A. (1998). Synchronization between prefrontal and posterior association cortex during human working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(12), 7092–7096.
- Sasaki, K., Tsujimoto, T., Nishikawa, S., Nishitani, N., & Ishihara, T. (1996). Frontal mental theta wave recorded simultaneously with magnetoencephalography and electroencephalography. *Neuroscience research*, 26(1), 79–81.
- Sato, N., & Yamaguchi, Y. (2007). Theta synchronization networks emerge during human object–place memory encoding. *Neuroreport*, 18(5), 419–424.
- Sauseng, P., Hoppe, J., Klimesch, W., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2007). Dissociation of sustained attention from central executive functions: local activity and interregional connectivity in the theta range. *European Journal of Neuroscience*, 25(2), 587–593.
- Sauseng, P., Klimesch, W., Doppelmayr, M., Hanslmayr, S., Schabus, M., & Gruber, W. R. (2004). Theta coupling in the human electroencephalogram during a working memory task. *Neuroscience letters*, 354(2), 123–126.

- Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M. X., Manly, J., & Stern, Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, 57(12), 2236–2242.
- Schacter, D. L. (1977). EEG theta waves and psychological phenomena: A review and analysis. *Biological psychology*, 5(1), 47–82.
- Scheuer, K., Rostock, A., Bartsch, R., & Müller, W. E. (1999). Piracetam improves cognitive performance by restoring neurochemical deficits of the aged rat brain. *Pharmacopsychiatry*, 32, 10–16.
- Schmidt, F. L., & Hunter, J. (1998). The Validity and Utility of Selection Methods in Personnel Psychology: Practical and Theoretical Implications of 100 Years of Research Findings. *Psychological Bulletin*, 124, 262–274.
- Schmidt, F. L., & Hunter, J. (2004). General Mental Ability in the World of Work: Occupational Attainment and Job Performance. *Journal of Personality and Social Psychology*, 86(1), 162–173.
- Schneider, P., Scherg, M., Dosch, H. G., Specht, H. J., Gutschalk, A., & Rupp, A. (2002). Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nature neuroscience*, 5(7), 688–694.
- Schnitzler, A., & Gross, J. (2005). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nature reviews neuroscience*, 6(4), 285–296.
- Schomer, D. L., & Da Silva, F. L. (2012). *Niedermeyer's electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. London, England: Lippincott Williams &

Wilkins.

Schroeder, C. E., & Lakatos, P. (2009a). Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends in Neurosciences*, 32(1), 9–18.

Schroeder, C. E., & Lakatos, P. (2009b). The gamma oscillation: master or slave?. *Brain topography*, 22(1), 24–26.

Schuld, A., Kühn, M., Haack, M., Kraus, T., Hinze-Selch, D., Lechner, C., & Pollmächer, T. (2000). A comparison of the effects of clozapine and olanzapine on the EEG in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 33(3), 109–111.

Schwarz, D. W., & Taylor, P. (2005). Human auditory steady state responses to binaural and monaural beats. *Clinical Neurophysiology*, 116(3), 658–668.

Scott, B. H., Malone, B. J., & Semple, M. N. (2009). Representation of dynamic interaural phase difference in auditory cortex of awake rhesus macaques. *Journal of neurophysiology*, 101(4), 1781–1799.

Scullin, M. K., Fairley, J., Decker, M. J., & Bliwise, D. L. (2017). The effects of an afternoon nap on episodic memory in young and older adults. *Sleep*, 40(5).

Sederberg, P. B., Kahana, M. J., Howard, M. W., Donner, E. J., & Madsen, J. R. (2003). Theta and gamma oscillations during encoding predict subsequent recall. *The Journal of Neuroscience*, 23(34), 10809–10814.

Seifi Ala, T., Ahmadi-Pajouh, M. A., & Nasrabadi, A. M. (2018). Cumulative effects of theta

- binaural beats on brain power and functional connectivity. *Biomedical Signal Processing and Control*, 42, 242–252.
- Shallice, T., Fletcher, P., Frith, C. D., Grasby, P., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1994). Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature*, 368(6472), 633–635.
- Sharbrough, F. W., Messick, J. M., & Sundt, T. M. (1973). Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. *Stroke*, 4(4), 674–683.
- Shuman, T., Wood, S. C., & Anagnostaras, S. G. (2009). Modafinil and memory: Effects of modafinil on Morris water maze learning and Pavlovian fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 123(2), 257–266.
- Siever, D. (2004). The application of audio-visual entrainment for the treatment of seasonal affective disorder. *Biofeedback*, 32 (3), 32–35.
- Simon, D. M., & Wallace, M. T. (2016). Dysfunction of sensory oscillations in Autism Spectrum Disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 848–861.
- Simonsohn, U., Simmons, J. P., & Nelson, L. D. (2015). Better P-curves: Making P-curve analysis more robust to errors, fraud, and ambitious P-hacking, a Reply to Ulrich and Miller (2015). *Journal of Experimental Psychology: General*, 144(6), 1146–1152.
- Sirota, A., Montgomery, S., Fujisawa, S., Isomura, Y., Zugaro, M., & Buzsáki, G. (2008). Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal

- theta rhythm. *Neuron*, 60(4), 683–697.
- Smeets, T., Otgaar, H., Candel, I., & Wolf, O. T. (2008). True or false? Memory is differentially affected by stress-induced cortisol elevations and sympathetic activity at consolidation and retrieval. *Psychoneuroendocrinology*, 33(10), 1378–1386.
- Smit, A. S., Eling, P. A., & Coenen, A. M. (2004). Mental effort affects vigilance enduringly: after-effects in EEG and behavior. *International Journal of Psychophysiology*, 53(3), 239–243.
- Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behavioural brain research*, 69(1), 137–145.
- Smith, C., & Lapp, L. (1991). Increases in number of REMS and REM density in humans following an intensive learning period. *Sleep*, 14(4), 325–330.
- Smith, E. E., Jonides, J., & Koeppel, R. A. (1996). Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cerebral Cortex*, 6(1), 11–20.
- Smith, J. C., Marsh, J. T., & Brown, W. S. (1975). Far-field recorded frequency-following responses: Evidence for the locus of brainstem sources. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 39(5), 465–472.
- Smith, S. L. (1968). Extraversion and sensory threshold. *Psychophysiology*, 5(3), 293–299.
- Snickers, S., Stringer, S., Watanabe, K., Jansen, P. R., Coleman, J. R. I., Krapohl, E., ... Posthuma, D. (2017). Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals

- identifies new loci and genes influencing human intelligence. *Nature Genetics*, 49(7), 1107–1112.
- Solcà, M., Mottaz, A., & Guggisberg, A. G. (2016). Binaural beats increase interhemispheric alpha-band coherence between auditory cortices. *Hearing Research*, 332, 233–237.
- Solomonova, E., Stenstrom, P., Schon, E., Duquette, A., Dubé, S., O'Reilly, C., & Nielsen, T. (2017). Sleep-dependent consolidation of face recognition and its relationship to REM sleep duration, REM density and Stage 2 sleep spindles. *Journal of Sleep Research*, 26(3), 318–321.
- Spiegelhalder, K., Regen, W., Feige, B., Holz, J., Piosczyk, H., Baglioni, C., ... & Nissen, C. (2012). Increased EEG sigma and beta power during NREM sleep in primary insomnia. *Biological psychology*, 91(3), 329–333.
- Spitzer, B., Fleck, S., & Blankenburg, F. (2014). Parametric alpha- and beta-band signatures of supramodal numerosity information in human working memory. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(12), 4293–4302.
- Spitzer, M. W., & Semple, M. N. (1998). Transformation of binaural response properties in the ascending auditory pathway: influence of time-varying interaural phase disparity. *Journal of neurophysiology*, 80(6), 3062–3076.
- Srinivasan, R. (1999). Spatial structure of the human alpha rhythm: global correlation in adults and local correlation in children. *Clinical Neurophysiology*, 110(8), 1351–1362.
- Statt, N. (2017). Elon Musk launches Neuralink, a venture to merge the human brain with AI.

- Retrieved April 4, 2017, from <http://www.theverge.com/2017/3/27/15077864/elon-musk-neuralink-brain-computer-interface-ai-cyborgs>
- Stein, E., & Bar-Gad, I. (2013). Beta oscillations in the cortico-basal ganglia loop during parkinsonism. *Experimental Neurology*, 245, 52–59.
- Stelmack, R. M., & Campbell, K. B. (1974). Extraversion and Auditory Sensitivity to High and Low Frequency. *Perceptual and Motor Skills*, 38(3), 875–879.
- Stephenson, C. L. (2010). *Does training to increase working memory capacity improve fluid intelligence?* (Doctoral dissertation, Claremont Graduate University) Retrieved from <http://gradworks.umi.com/34/17/3417011.html>.
- Stephenson, C. L., & Halpern, D. F. (2013). Improved matrix reasoning is limited to training on tasks with a visuospatial component. *Intelligence*, 41(5), 341–357.
- Sterman, M. B. (1996). Physiological origins and functional correlates of EEG rhythmic activities: implications for self-regulation. *Biofeedback and self-regulation*, 21(1), 3–33.
- Stern, J. M. (2013). *Atlas of EEG Patterns* (2nd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Sterne, J. A., & Egger, M. (2001). Funnel plots for detecting bias in meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(10), 1046–1055.
- Stoll, F. M., Wilson, C. R., Faraut, M. C., Vezoli, J., Knoblauch, K., & Procyk, E. (2016). The Effects of Cognitive Control and Time on Frontal Beta Oscillations. *Cerebral Cortex*,

26(4), 1715–1732.

Stone, J. L., & Hughes, J. R. (2013). Early history of electroencephalography and establishment of the American Clinical Neurophysiology Society. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 30(1), 28–44.

Strange, B. A., Hurlmann, R., & Dolan, R. J. (2003). An emotion-induced retrograde amnesia in humans is amygdala- and -adrenergic-dependent. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(23), 13626–13631.

Strauß, A., Wöstmann, M., & Obleser, J. (2014). Cortical alpha oscillations as a tool for auditory selective inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 350.

Subhan, Z., & Hindmarch, I. (1985). Psychopharmacological effects of vinpocetine in normal healthy volunteers. *European journal of clinical pharmacology*, 28(5), 567–571.

Suzuki, K., Tsunekawa, Y., Hernandez-Benitez, R., Wu, J., Zhu, J., Kim, E. J., ... Belmonte, J. C. I. (2016). In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration. *Nature*, 540(7631), 144–149.

Swann, R., Bosanko, S., Cohen, R., Midgley, R., & Seed, K. M. (1982). *The Brain-A User's Manual*. New York: GP Putnam's Sons, 92.

Swartz, B. E., Halgren, E., Fuster, J. M., Simpkins, F., Gee, M., & Mandelkern, M. (1995). Cortical metabolic activation in humans during a visual memory task. *Cerebral Cortex*, 5(3), 205–214.

- Szakáll, S., Boros, I., Balkay, L., Emri, M., Fekete, I., Kerényi, L., ... & Gulyas, B. (1998). Cerebral effects of a single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: a PET study. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*, 8(4), 197–204.
- Szmolenszky, T., & Török, B. (1975). Effect of ethyl apovincamate on cerebral, cardiac and renal flow rate in dogs in the course of administration. *Arzneimittel-Forschung*, 26(10a), 1914–1917.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., & Fischer, C. (2001). Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance. *The Journal of Neuroscience*, 21(20), RC177. Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/21/20/RC177>
- Tamminen, J., Lambon Ralph, M. A., & Lewis, P. A. (2017). Targeted memory reactivation of newly learned words during sleep triggers REM-mediated integration of new memories and existing knowledge. *Neurobiology of Learning and Memory*, 137, 77–82.
- Tan, H.-R. M., Lana, L., & Uhlhaas, P. J. (2013). High-frequency neural oscillations and visual processing deficits in schizophrenia. *Frontiers in Psychology*, 4, 621.
- te Woerd, E. S., Oostenveld, R., de Lange, F. P., & Praamstra, P. (2017). Impaired auditory-to-motor entrainment in Parkinson's disease. *Journal of Neurophysiology*, 117(5), 1853–1864.
- Teplan, M., Krakovska, A., & Štolc, S. (2006). EEG responses to long-term audio-visual stimulation. *International Journal of Psychophysiology*, 59(2), 81–90.

- Tesche, C. D., & Karhu, J. (2000). Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(2), 919–924.
- Thaut, M. H., & Abiru, M. (2010). Rhythmic auditory stimulation in rehabilitation of movement disorders: a review of current research. *Music Perception: An Interdisciplinary Journal*, 27(4), 263–269.
- Thompson, L. W., & Obrist, W. D. (1964). EEG correlates of verbal learning and overlearning. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 16(4), 332–342.
- Thomson, J. M., & Goswami, U. (2008). Rhythmic processing in children with developmental dyslexia: auditory and motor rhythms link to reading and spelling. *Journal of Physiology-Paris*, 102(1), 120–129.
- Thut, G., Veniero, D., Romei, V., Miniussi, C., Schyns, P., & Gross, J. (2011). Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures. *Current biology*, 21(14), 1176–1185.
- Timmermann, D., Lubar, J. F., Rasey, H. W., & Frederick, J. A. (1999). Effects of dominant and twice-dominant alpha audiovisual stimulation on the cortical EEG. *International Journal of Psychophysiology*, 32, 55–61.
- Tobias, J. V. (1965). Consistency of Sex Differences in Binaural-Beat Perception. *International Audiology*, 4(2), 179–182.
- Toman, J. (1941). Flicker potentials and the alpha rhythm in man. *Journal of Neurophysiology*,

4(1), 51–61.

Trost, W., & Vuilleumier, P. (2013). Rhythmic entrainment as a mechanism for emotion induction by music: a neurophysiological perspective. *The Emotional Power of Music: Multidisciplinary perspectives on musical arousal, expression, and social control*, 213–225.

Tsai, J. F., Jou, S. H., Cho, W., & Lin, C. M. (2013). Electroencephalography when meditation advances: a case-based time-series analysis. *Cognitive Processing*, 14(4), 371–376.

Tsujimoto, T., Shimazu, H., & Isomura, Y. (2006). Direct recording of theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices. *Journal of neurophysiology*, 95(5), 2987–3000.

Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(6), 2016–2020.

Turow, G., & Lane, J. D. (2012). 7 Binaural Beat Stimulation. *Music, science, and the rhythmic brain: Cultural and clinical implications*, 1, 122.

Uchida, S., Maloney, T., & Feinberg, I. (1992). Beta (20-28 Hz) and delta (0.3-3 Hz) EEGs oscillate reciprocally across NREM and REM sleep. *Sleep*, 15(4), 352–358.

Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 100–113.

Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2013). High-frequency oscillations and the neurobiology of

- schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(3), 301–313.
- Unverzagt, F. W., Gao, S., Baiyewu, O., Ogunniyi, A. O., Gureje, O., Perkins, A., ... & Hall, K. S. (2001). Prevalence of cognitive impairment data from the Indianapolis study of health and aging. *Neurology*, 57(9), 1655–1662.
- van Aert, R. C. M., Wicherts, J. M., & van Assen, M. A. L. M. (2016). Conducting Meta-Analyses Based on p Values. *Perspectives on Psychological Science*, 11(5), 713–729.
- Van Muijden, J., Band, G. P., & Hommel, B. (2012). Online games training aging brains: limited transfer to cognitive control functions. *Frontiers in human neuroscience*, 6, 141–154.
- Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nature reviews neuroscience*, 2(4), 229–239.
- Vernon, D. (2009). *Human potential: Exploring techniques used to enhance human performance*. New York: Routledge.
- Vernon, D., Peryer, G., Louch, J., & Shaw, M. (2014). Tracking EEG changes in response to alpha and beta binaural beats. *International Journal of Psychophysiology*, 93(1), 134–139.
- Vernon, M. W., & Sorkin, E. M. (1991). Piracetam. An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders. *Drugs & Aging*, 1(1), 17–35.

- Viechtbauer, W. (2010). Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software*, 36(3), 1–48.
- Viechtbauer, W., & Cheung, M. W. L. (2010). Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, 1(2), 112–125.
- Visser, G. H., Wieneke, G. H., & Van Huffelen, A. C. (1999). Carotid endarterectomy monitoring: patterns of spectral EEG changes due to carotid artery clamping. *Clinical Neurophysiology*, 110(2), 286–294.
- Von Stein, A., & Sarnthein, J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *International Journal of Psychophysiology*, 38(3), 301–313.
- Wada, Y., Nanbu, Y., Kikuchi, M., Koshino, Y., & Hashimoto, T. (1998). Aberrant functional organization in schizophrenia: analysis of EEG coherence during rest and photic stimulation in drug-naive patients. *Neuropsychobiology*, 38(2), 63–69.
- Waegemans, T., Wilsher, C. R., Danniau, A., Ferris, S. H., Kurz, A., & Winblad, B. (2002). Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 13(4), 217–224.
- Wahbeh, H., Calabrese, C., & Zwickey, H. (2007b). Binaural Beat Technology in Humans: A Pilot Study To Assess Psychologic and Physiologic Effects. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 13(1), 25–32.
- Wahbeh, H., Calabrese, C., Zwickey, H., & Zajdel, D. (2007a). Binaural Beat Technology

- in Humans: A Pilot Study to Assess Neuropsychologic, Physiologic, And Electroencephalographic Effects. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 13(2), 199–206.
- Waldkoetter, R. (1982). *The use of audio guided stress reduction to enhance performance*. Unpublished manuscript, The Monroe Institute, Professional Division, Rt, 1.
- Walker, J. E. (2011). QEEG-guided neurofeedback for recurrent migraine headaches. *Clinical EEG and Neuroscience*, 42(1), 59–61.
- Walter, W. G., Dovey, V. J., & Shipton, H. (1946). Analysis of the electrical response of the human cortex to photic stimulation. *Nature*, 158(4016), 540–541.
- Wang, M. C., & Bushman, B. J. (1998). Using the normal quantile plot to explore meta-analytic data sets. *Psychological Methods*, 3(1), 46–54.
- Watrous, A. J., Tandon, N., Conner, C. R., Pieters, T., & Ekstrom, A. D. (2013). Frequency-specific network connectivity increases underlie accurate spatiotemporal memory retrieval. *Nature neuroscience*, 16(3), 349–356.
- Wechsler, D. (1974). *Manual for the Wechsler intelligence scale for children, revised*. New York, NY: Psychological Corporation.
- Weiland, T. J., Jelinek, G. A., Macarow, K. E., Samartzis, P., Brown, D. M., Grierson, E. M., & Winter, C. (2011). Original sound compositions reduce anxiety in emergency department patients: a randomised controlled trial. *The Medical Journal of Australia*, 195(11), 694–698.

- Weiss, S., & Rappelsberger, P. (2000). Long-range EEG synchronization during word encoding correlates with successful memory performance. *Cognitive Brain Research*, 9(3), 299–312.
- Weiss, S., Mueller, H. M., Schack, B., King, J. W., Kutas, M., & Rappelsberger, P. (2005). Increased neuronal communication accompanying sentence comprehension. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 57(2), 129–141.
- Wernick, J. S., & Starr, A. (1968). Binaural interaction in the superior olivary complex of the cat: an analysis of field potentials evoked by binaural-beat stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 31(3), 428–441.
- Whitham, E. M., Lewis, T., Pope, K. J., Fitzgibbon, S. P., Clark, C. R., Loveless, S., ... Willoughby, J. O. (2008). Thinking activates EMG in scalp electrical recordings. *Clinical Neurophysiology*, 119(5), 1166–1175.
- Whitham, E. M., Pope, K. J., Fitzgibbon, S. P., Lewis, T., Clark, C. R., Loveless, S., ... Willoughby, J. O. (2007). Scalp electrical recording during paralysis: Quantitative evidence that EEG frequencies above 20Hz are contaminated by EMG. *Clinical Neurophysiology*, 118(8), 1877–1888.
- Wilens, T. E., & Decker, M. W. (2007). Neuronal nicotinic receptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: focus on cognition. *Biochemical pharmacology*, 74(8), 1212–1223.

- Will, U., & Berg, E. (2007). Brain wave synchronization and entrainment to periodic acoustic stimuli. *Neuroscience Letters*, 424(1), 55–60.
- Wilsch, A., & Obleser, J. (2016). What works in auditory working memory? A neural oscillations perspective. *Brain Research*, 1640, 193–207.
- Wilsher, C. R., Bennett, D., Chase, C. H., Connors, C. K., DiIanni, M., Feagans, L., ... Overby, P. (1987). Piracetam and dyslexia: effects on reading tests. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 7(4), 230–237.
- Wilson, R. S., Scherr, P. A., Schneider, J. A., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007). Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*, 69(20), 1911–1920.
- Winblad, B. (2005). Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Reviews*, 11(2), 169–182.
- Wischer, S., Paulus, W., Sommer, M., & Tergau, F. (2001). Piracetam affects facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex. *Clinical neurophysiology*, 112(2), 275–279.
- Xu, T., Stephane, M., & Parhi, K. K. (2013). Multidimensional analysis of the abnormal neural oscillations associated with lexical processing in schizophrenia. *Clinical EEG and Neuroscience*, 44(2), 135–143.
- Yamamoto, J., Suh, J., Takeuchi, D., & Tonegawa, S. (2014). Successful Execution of Working Memory Linked to Synchronized High-Frequency Gamma Oscillations. *Cell*, 157(4), 845–857.

- Yamsa-ard, T., & Wongsawat, Y. (2015, August). The observation of theta wave modulation on brain training by 5 Hz-binaural beat stimulation in seven days. In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2015 37th Annual International Conference of the IEEE* (pp. 6667-6670). IEEE.
- Yan, W.-W., Yao, L.-H., Chen, C., Wang, H.-X., Li, C.-H., Huang, J.-N., ... Liu, C.-Y. (2015). Effects of Modafinil on Behavioral Learning and Hippocampal Synaptic Transmission in Rats. *International Neurourology Journal*, 19(4), 220–227.
- Yates, F. A. (1966). *The Art of Memory*. London: Routledge.
- Yonelinas, A. P. (1994). Receiver-operating characteristics in recognition memory: evidence for a dual-process model. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 20(6), 1341.
- Yonelinas, A. P. (2002). The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research. *Journal of Memory and Language*, 46(3), 441–517.
- Zampi, D. D. (2016). Efficacy of Theta Binaural Beats for the Treatment of Chronic Pain. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 22(1), 32–38. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26773319>
- Zhang, W., Huang, Y., Li, Y., Tan, L., Nao, J., Hu, H., ... Song, Y. (2016). Efficacy and Safety of Vinpocetine as Part of Treatment for Acute Cerebral Infarction: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) Trial. *Clinical Drug Investigation*, 36(9), 697–704.

Zhao, X., Kuryatov, A., Lindstrom, J. M., Yeh, J. Z., & Narahashi, T. (2001). Nootropic drug modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in rat cortical neurons. *Molecular pharmacology*, 59(4), 674–683.



Acrónimos y abreviaturas

Tabla A.0.1: Acrónimos y abreviaturas

CRISPR	Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido (<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
GWAS	Estudios de asociación de todo el genoma (<i>Genome-Wide Association Studies</i>)
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
Noopept	<i>N-phenyl-acetyl-L-prolylglycine ethyl ester</i>
NGF	Factor de crecimiento nervioso (<i>Nerve Growth Factor</i>)
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro (<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>)
Vinpocetina	<i>Ethyl apovincamate</i>
Piracetam	<i>2-oxo-1-pyrrolidine acetamide</i>
WM	Memoria de trabajo (<i>Working Memory</i>)
Gf	Inteligencia fluída (<i>Fluid Intelligence</i>)
EEG	Electroencefalograma
FFT	Respuesta de seguimiento de frecuencia (<i>Frequency Following Response</i>)
REM	Movimientos oculares rápidos (<i>Rapid Eye Movement</i>)
MEG	Magnetoencefalografía
fMRI	Imagen por resonancia magnética funcional
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
CA	Cuerno de Amón
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
SWS	Sueño de ondas lentas (<i>Slow-Wave Sleep</i>)
FFR	Respuesta de seguimiento de frecuencia (<i>Frequency Following Response</i>)

APÉNDICE A. ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ASSR	Potenciales evocados auditivos de estado estable (<i>Auditory Steady-State Response</i>)
dB	Decibelios
AOSPAN	Prueba automatizada de span (<i>Automated Operation Span Task</i>)
WAIS	Escala de inteligencia Wechsler para adultos (<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>)
WISC	Escala revisada de inteligencia Wechsler para niños (<i>Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised</i>)
Cz	Frontotemporal central
Fz	Frotal medial
Fp1	Prefrontal izquierdo
Fp2	Prefrontal derecho
F7, C3	Fronto temporal, hemisferio izquierdo
F8, C4	Fronto temporal, hemisferio derecho
T5, O1	Temporal posterior y Occipital, hemisferio izquierdo
T6, O2	Temporal posterior y Occipital, hemisferio derecho
MLP	Memoria a largo plazo
EMAV-2	Escalas Magallanes de Atención Visual
STA-I	Inventario de ansiedad estado-rasgo
RP	Potencia relativa (<i>Relative Power</i>)
PLV	Valor de bloqueo de fase (<i>Phase Locking Value</i>)
CMI	Informaciones cruzadas mutuas (<i>Cross-Mutual Information</i>)
DHEA	Dehidroepiandrosterona
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
VRC	Variabilidad del ritmo cardíaco
SII	<i>Strong-interest-inventory</i>

APÉNDICE A. ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

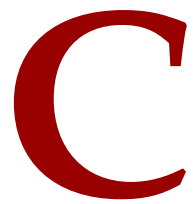
BDI	Inventario de depresión de Beck (<i>Beck Depression Inventory</i>)
TDS	Teoría de detección de señales
d'	Índice de sensibilidad
c	Criterio o sesgo

B

Listas de palabras estudiadas

Tabla B.0.1: Lista de palabras utilizadas para la generación de las listas a estudiar

Lista 1	Lista 2	Lista 3	Lista 4
garganta	lluvia	entrar	perros
marido	mejilla	futuro	regreso
rutina	padres	guerras	siesta
víctima	físico	hombro	soldado
brillo	golpes	invierno	triste
amarillo	océano	ironía	universo
fresco	adelante	mármol	viajar
posible	camarero	química	llorar
siento	hierro	ascensor	mañana
círculo	inglés	basura	música
perfecta	juntas	bigote	obsesión
vocación	labios	cantar	orilla
whisky	limpio	medicina	papeles
zapatos	célula	congreso	precio
aparente	bosque	difícil	racional
sonrisa	búsqueda	doctor	regalo
lector	cartas	fantasía	sangre
desayuno	cocina	fiebre	semana
abrigo	ejército	comida	trance
frutos	empezar	pájaro	piedra



Generación de los tonos binaurales

Para generar la inducción binaural se utilizaron ficheros de audio creados a través del programa Audacity versión 2.1.2 (Audacity Team, 2016). En el grupo beta se utilizaron dos tonos sinusoidales de 390 y 410 Hz en el canal izquierdo y derecho respectivamente para producir un tono binaural de 20 Hz. En el grupo theta, los tonos utilizados fueron de 395 Hz y 400 Hz para producir un tono binaural de 5 Hz. Por otro lado, el ruido blanco presentado a todos los participantes en la condición de control se compuso por todo el rango de frecuencias desde 1 Hz hasta los 22.038 Hz. De esta forma se crearon tres ficheros de audio: beta, theta y control (o ruido blanco). Para todos los sonidos se utilizó una amplitud de -28 dBFS (*decibels full scale*) con 16 bits de profundidad de sonido y se grabaron en formato *wav* sin compresión para evitar la pérdida de frecuencias en la codificación del archivo de audio.

En la Figura C.o.1 puede verse el análisis de frecuencia para cada uno de los archivos de audio creados para el segundo estudio. El análisis fue realizado con el programa *Adobe Audition CC*. En el ruido blanco puede apreciarse una potencia uniforme en todo el rango de frecuencias. Por otro lado, en los tonos binaurales beta y theta, la potencia es mayor en el rango de las frecuencias portadoras. En la Figura C.o.2 se muestra la forma de onda del tono binaural beta durante 42 milisegundos. Como puede observarse, debido a la diferencia de frecuencia entre el canal izquierdo y derecho, la diferencia de fase aumenta y disminuye de forma cíclica a medida que transcurre el tiempo. Cuando la diferencia de fase es 180° (π rad) se produce una disminución del volumen debido a la destrucción de ambos tonos —una inversión de fase en dos sonidos idénticos produce una destrucción total. Por el contrario, cuando ambos tonos están en fase 0° o 360° (2π rad) se produce un aumento en el volumen debida a la suma de ambos. En la Figura C.o.3 se presenta un análisis de fase realizado a través de una curva de Lissajous. Este análisis muestra la diferencia en amplitud entre el canal derecho e izquierdo del tono binaural beta.

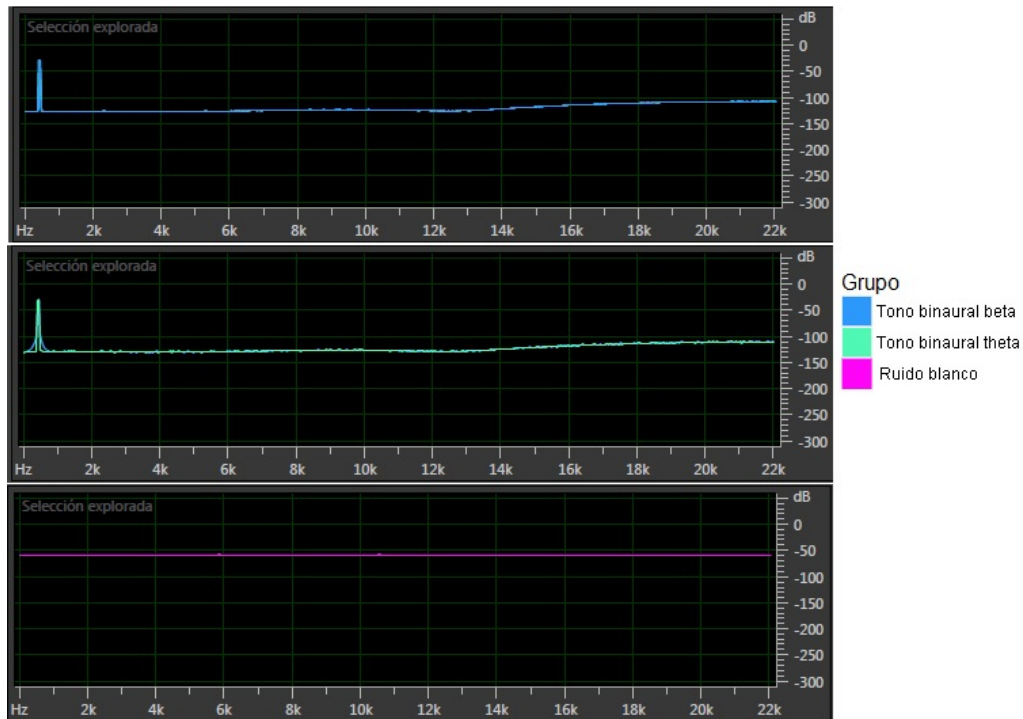


Figura C.0.1: Análisis de frecuencia lineal de los diferentes estímulos auditivos utilizados en el estudio utilizando un tamaño FFT de 32768 y ventana Blackman-Harris. dB = Decibelios.

Cuando ambos tonos se encuentran en sincronía de fase se puede observar una línea recta. Por el contrario, el diámetro de la elipse aumenta a medida que el desfase de la fase se incrementa. La diferencia de fase es calculada como $\delta = \sin^{-1} \left(\frac{L_1}{R_1} \right)$ o, en otras palabras, el arcoseno del cociente de ambos canales. Por ejemplo, $\delta = \sin^{-1} \left(\frac{-0.4}{0.66} \right) = 65.11^\circ$ (alternativamente puede expresarse como 294.89°).

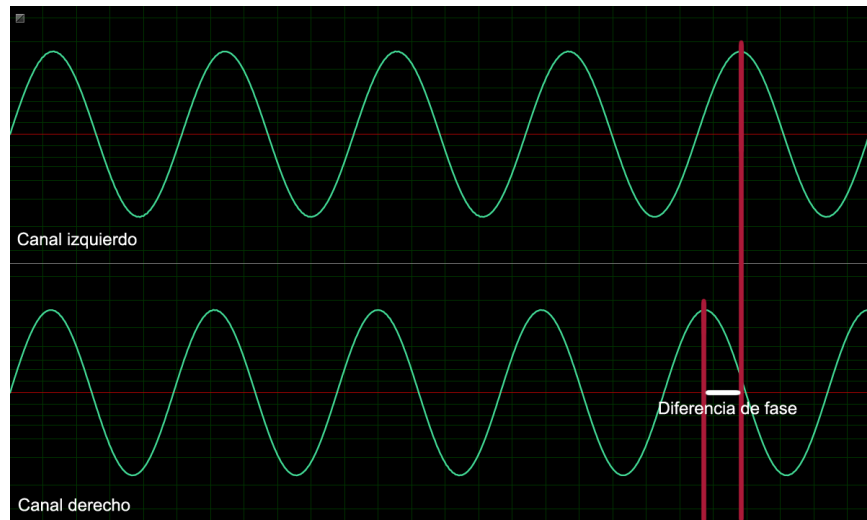


Figura C.0.2: Diferencia de fase cíclica del tono binaural beta durante 42 milisegundos. Obsérvese que la diferencia de fase va haciéndose mayor a medida que transcurre el tiempo.

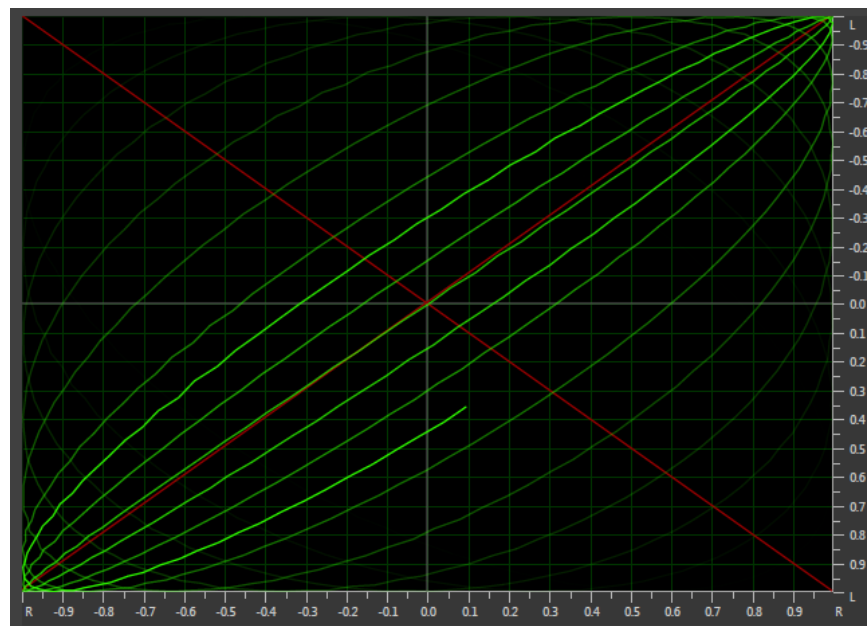


Figura C.0.3: Análisis de fase por medio de la curva de Lissajous durante 1 segundo. El eje horizontal representa el canal derecho y el izquierdo está señalado en el eje vertical. El análisis de fase ha sido realizado con 1024 muestras.

Glosario

Acoplamiento El acoplamiento de frecuencias es un fenómeno por el cual distintas frecuencias pueden dar lugar a una estructura más compleja a través de interacciones entre diferentes bandas de frecuencias. 21, 41

Bloqueo de fase El bloqueo de fase (PVL) es una medida de sincronización que mide la coherencia de fase entre dos señales. Por ejemplo, el valor de bloqueo de fase de dos osciladores es uno si la diferencia de fase es constante y es cero si cambia constantemente. El PLV no varía con las diferencias en la amplitud ya que sólo considera la fase. 34, 59, 60, 68, 72, 73, 89, 92

Codificación temporal de estructura fina La codificación temporal de estructura fina son cambios en la amplitud y frecuencia del sonido percibido por los humanos a lo largo del tiempo. Estos cambios temporales son responsables de varios aspectos de la percepción auditiva, incluidos el volumen, la percepción del tono y el timbre y la audición espacial.

Coherencia La coherencia es una correlación que mide qué tan similares son la potencia y la fase en cada frecuencia en el dominio tiempo. Cuando la coherencia se refiere a la fase (bloqueo de fase), ésta considera sólo la similitud de fase, ignorando la potencia. 40, 59, 71, 86, 93

Conectividad funcional La conectividad funcional se define como la asociación o dependencia estadística entre dos o más series temporales generadas por regiones cerebrales anatómicamente distintas. 29, 73, 92

Entrainment El término anglosajón *entrainment* representa la alineación o sincronización entre las oscilaciones neuronales y una estimulación rítmica. 26, 39, 40, 47–49, 52–57, 60, 63, 64, 72, 73, 77, 91, 92, 101, 102, 133, 139, 155

Estimación de la corriente mediante la norma mínima La estimación de normas mínimas es un método de solución inversa ampliamente utilizado para reconstruir las fuentes corticales y las series de tiempo que subyacen a los datos de magnetoencefalografía. 54

FFR La respuesta de seguimiento de frecuencia (FFR) representa la tendencia de la actividad electrocortical del cerebro para sincronizar o resonar a la misma frecuencia que a la del estímulo presentado externamente y se utiliza para explorar cómo el sistema auditivo codifica las regularidades temporales en el sonido. 49, 56–60, 64, 65, 101

Localización de la fuente La localización de la fuente se utiliza para localizar los centros neuronales específicos que subyacen a la actividad eléctrica del cerebro y proporciona

información útil para el estudio de las anormalidades fisiológicas, mentales y funcionales del cerebro. 71

Potencia absoluta La potencia absoluta se calcula como la potencia absoluta de la señal de dominio de la frecuencia calculada mediante la respuesta de seguimiento de frecuencia (FFR) de cada canal del EEG. 57, 65, 86

Potencia relativa La potencia relativa es la versión normalizada de la potencia absoluta calculada dividiendo la potencia absoluta de cada canal entre la suma de la potencia de todos los canales. 30, 73, 92

Potencial microfónico coclear El potencial microfónico coclear es un potencial coclear que se cree que se genera principalmente por las células ciliadas externas. Su detección en grabaciones se ha considerado un signo distintivo de la integridad de las células ciliadas externas y refleja la forma de onda del estímulo acústico. 59

Potenciales evocados auditivos de estado estable La respuesta auditiva de estado estable es un potencial evocado auditivo provocado con tonos modulados que se puede utilizar para predecir la sensibilidad auditiva. 54

Respuestas de estado estacionario Las respuestas de estado estacionario se generan por actividad sincrónica de grandes poblaciones de neuronas a un estímulo temporalmente modulado. 73

Restablecimiento de fase El restablecimiento de fase en las neuronas ocurre cuando se cambia el comportamiento dinámico de una oscilación. Esto ocurre cuando un

estímulo perturba la fase dentro de un ciclo oscilatorio y se produce un cambio en el período. 53

Ruido blanco El ruido blanco es una señal aleatoria que tiene la misma intensidad a diferentes frecuencias, dándole una densidad espectral de potencia constante. 63, 65, 76