

Departamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología

Facultad de Ciencias de la Salud



**Modulación de la actividad cerebral durante el control
cognitivo por las diferencias individuales en Sensibilidad a la
Recompensa**

Tesis doctoral presentada por:

Paola Fuentes Claramonte

Para obtener el grado de doctora por la Universitat Jaume I de Castellón

Directores:

Dr. César Ávila Rivera

Dr. Alfonso Barrós Loscertales

Programa de doctorado: *Psicopatología, Salud y Neuropsicología*

Castellón, Abril de 2015

Agradecimientos

El trabajo que se presenta en esta tesis es el resultado de años de dedicación y esfuerzo, y no hubiera sido posible sin la ayuda y el apoyo de algunas personas a las que me gustaría mostrar mi agradecimiento:

Al Dr. César Ávila y al Dr. Alfonso Barrós, mis directores de tesis. Al Dr. César Ávila por darme la oportunidad de formar parte del grupo de investigación y de iniciar mi andadura en el mundo de la neuroimagen, así como por su guía en los momentos en los que no sabía por dónde continuar. Al Dr. Alfonso Barrós por todo lo que me ha enseñado, directa o indirectamente, por su apoyo a lo largo de estos años y por su paciencia. Ambos se han implicado de forma muy significativa en el desarrollo de esta tesis y me han proporcionado una guía para llegar donde estoy.

A los compañeros de laboratorio, de los que he aprendido mucho y que siempre han estado dispuestos a echarme una mano. A Juan Carlos, por aportar siempre interesantes puntos de vista, y a Víctor, por sus innumerables recursos para solucionar los problemas que han surgido durante los análisis, ambos han sido ejemplos a seguir. Y a Patricia, tanto por las largas discusiones que nos han llevado a nuevas ideas, conclusiones o análisis, como por su amistad y su apoyo durante todo este tiempo.

También al resto de compañeros de laboratorio: a Noelia, por responder a todas mis preguntas aunque las repita cien veces, a Aina, con quien he compartido tantas tardes en el escáner. A Marian y Elisenda, con las que empecé este camino, y Anna, que lo está empezando, por su apoyo y compañerismo. Y también al resto de compañeros, Cristina, Maya, Javi Panach, Javi Cruz, Ana Sanjuán, Chuan Chi... por crear un buen ambiente en el que trabajar se hace muy fácil.

A mi familia, sin más, y especialmente a mis padres y a mi hermano, por ser una fuente constante de apoyo y cariño durante toda mi vida. Y a Jordi, por haber estado a mi lado estos años y darme fuerzas y motivación día a día.

Gracias a todos los que me habéis ayudado a llegar hasta aquí.

Índice

<i>Índice de abreviaturas</i>	i
<i>Justificación</i>	iii
Capítulo 1. Marco Teórico	1
1. La Teoría de la Sensibilidad al Reforzamiento	1
1.1 Desarrollo de la TSR.....	1
1.2 Los sistemas neuroconductuales de la TSR.....	3
1.2.1 El Sistema de Activación Conductual (SAC).....	3
1.2.2 El Sistema de Lucha-Huida (SLH).....	4
1.2.3 El Sistema de Inhibición Conductual (SIC).....	5
1.2.4 Interacción entre los sistemas	5
1.3 La personalidad en la TSR.....	6
1.4 La medida de los rasgos de personalidad de la TSR.....	7
2. Sensibilidad a la Recompensa y control cognitivo.....	9
2.1 Procesos de control cognitivo	10
2.1.1 Cambio de set cognitivo	11
2.1.2 Inhibición.....	13
2.1.3 Conclusiones.....	18
2.2 El papel de la Sensibilidad a la Recompensa en el procesamiento cognitivo.....	18
2.2.1 Procesamiento cognitivo en presencia de contingencias motivacionales.....	19
2.2.2 El papel del SAC en contextos motivacionalmente neutros	21
2.2.3 Conclusiones.....	25
3. Bases cerebrales para la interacción cognitivo-motivacional.....	26
3.1 La corteza prefrontal lateral	27
3.2 La corteza cingulada anterior.....	30
3.3 Estriado	32
3.4 Sistemas de neurotransmisión: el papel de la dopamina.....	35
3.5 Redes cerebrales para el control cognitivo	41
3.6 Modulación de la actividad cerebral por la Sensibilidad a la Recompensa: estudios de neuroimagen.....	43
3.6.1 Estudios morfológicos o estructurales.....	44
3.6.2 Estudios de actividad cerebral: recompensa y control cognitivo.....	45
3.6.3 Estudios de actividad cerebral: control cognitivo en contextos neutros.....	47
3.6.4 Conclusiones.....	49
Capítulo 2. Marco Experimental	51
1. Planteamiento de la investigación	51

2. Objetivos e hipótesis de la investigación	56
Estudio 1.....	59
Estudio 2.....	91
Estudio 3.....	123
Capítulo 3. Discusión	173
Conclusiones	187
Capítulo 4. Líneas de investigación futuras	189
Bibliografía	193

Índice de abreviaturas

ACC	Anterior Cingulate Cortex
BIS/BAS	Behavioral Inhibition/Behavioral Activation Scale
COMT	Catechol-o-metil transferase
DAT-1	Dopamine Transporter-1
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex
DMC	Dual Mechanisms of Control
DMN	Default-mode network
EPI	Eysenck Personality Inventory
EPP	Eysenck Personality Profile
EPQ	Eysenck Personality Questionnaire
ERN	Error-related negativity
FEF	Frontal Eye Fields
FS	Fun-seeking
GRAPES	General Reward and Punishment Expectancy Scales
GWPQ	Gray-Wilson Personality Questionnaire
IFG	Inferior Frontal Gyrus
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
NEO-FFI	NEO-Five Factor Inventory
NS	Novelty Seeking
PCC	Posterior Cingulate Cortex
PET	Positron Emission Tomography
pre-SMA	pre-Supplementary Motor Area
RM	Resonancia Magnética
RMf	Resonancia Magnética Funcional
RR	Reward Responsiveness
SAC	Sistema de Activación / Aproximación Conductual
SIC	Sistema de Inhibición Conductual
SLH	Sistema de Lucha / Huida
SOA	Stimulus Onset Asynchrony
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPSRQ	Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire
SR	Sensitivity to Reward (scale) / Sensibilidad a la Recompensa

SSD	Stop-Signal Delay
SSRT	Stop-Signal Reaction Time
STAI-T	State-Trait Anxiety Inventory - Trait
TDAH	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
TR	Tiempo de Reacción
TSR	Teoría de la Sensibilidad al Reforzamiento
VTA	Ventral Tegmental Area
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

Justificación

La conducta de los seres humanos es variable de modo que, ante una misma situación, diferentes individuos tendrán también diferentes formas de actuar, pensar y sentir. La reacción de cada individuo estará condicionada por factores como su experiencia previa, sus expectativas, o su estado anímico. Sin embargo, en la conducta de una misma persona es posible encontrar patrones que se dan de forma estable a lo largo del tiempo (a menudo desde la infancia) y que son consistentes a lo largo de situaciones distintas. La psicología de las diferencias individuales ha interpretado estos patrones conductuales como el resultado de una serie de predisposiciones o tendencias que se conceptualizan como rasgos de personalidad. Estos rasgos predisponen a los individuos a tener determinadas conductas, pensamientos o emociones en respuesta a una situación concreta. Por ejemplo, si durante una clase el profesor hace una pregunta, algunos alumnos responderán rápidamente, mientras que otros no lo harán incluso aunque conozcan la respuesta. En este caso, los procesos cognitivos, motivacionales y emocionales que guían la conducta estarán en función de las predisposiciones de cada individuo.

Una de las ideas que se asume en diferentes modelos de personalidad es que los rasgos, al menos aquellos más fundamentales, tienen una base biológica y genética. A pesar de esto, el estudio de las diferencias individuales en la personalidad, y cómo estas diferencias pueden influir sobre la conducta, a menudo se ha desarrollado de forma separada del estudio de los procesos cerebrales. Uno de los retos actuales en este campo es, por tanto, la descripción de los sustratos biológicos que subyacen a las conductas asociadas a cada rasgo de personalidad. En otras palabras, ¿las diferencias individuales en personalidad se asocian a diferencias individuales en la actividad cerebral? Y si es así, ¿cuáles son? ¿En qué regiones se observan estas diferencias y bajo qué condiciones?

Existen multitud de aproximaciones para dar respuesta a estas preguntas, de forma que las diferentes técnicas de estudio aportan información complementaria desde distintos puntos de vista. Las técnicas de neuroimagen y en particular la resonancia magnética funcional (RMf) permiten actualmente el estudio del cerebro *in vivo* en participantes humanos de forma no invasiva, por lo que suponen una excelente herramienta para la investigación básica y aplicada de las bases neurales de los procesos psicológicos. La mayoría de los estudios de RMf se han centrado en localizar las

regiones cerebrales que subyacen a los diferentes procesos neuropsicológicos. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado también diversas aproximaciones que permiten estudiar la conectividad y la interacción entre diferentes áreas cerebrales. De esta forma, se considera que toda función o proceso cognitivo es el resultado del funcionamiento integrado de diversas áreas cerebrales, las cuales a su vez pueden estar especializadas en aspectos concretos de dicha función (Friston, 2002). Así, para poder explicar de forma completa cualquier fenómeno psicológico desde una perspectiva neuropsicológica será necesario estudiar las áreas subyacentes a cada proceso y su integración en redes cerebrales más amplias.

Tradicionalmente, los rasgos de personalidad se han ligado a disposiciones en procesos emocionales (por ejemplo, la tendencia a experimentar emociones positivas y negativas daría lugar a rasgos de afecto positivo y negativo, respectivamente) y motivacionales (de modo que parte de la variabilidad de la conducta vendría explicada por diferencias en la tendencia a realizar conductas de aproximación a las recompensas o de evitación de los castigos). Esta tradición ha venido sesgada por otro concepto clásico por el que se disocian las bases cerebrales que controlan la motivación y la cognición. Los procesos motivacionales y los cognitivos han sido ampliamente estudiados desde la psicología y la neurociencia de forma aislada, y en los últimos años ha surgido un interés por el estudio de su interacción. En este sentido, uno de los campos de estudio abiertos es el de la interacción entre los aspectos motivacionales que están a la base de los rasgos de personalidad y los procesos cognitivos que regulan la conducta, lo que conduce a la idea de que no son conceptos aislados y que deberán formularse de forma integrada.

El trabajo actual se enmarca dentro de esta perspectiva integradora, siguiendo una línea de investigación en la que el grupo de Neuropsicología y Neuroimagen funcional de la Universitat Jaume I viene trabajando desde hace años y que se ha desarrollado en base al estudio de uno de los rasgos propuestos por Gray (1982, Gray y McNaughton, 2000), la sensibilidad a la recompensa, que se relaciona con el sistema de motivación y con las conductas de aproximación apetitiva o SAC (Sistema de Activación/Aproximación Conductual). Para el estudio del SAC, este grupo de investigación ha desarrollado tanto estudios conductuales que intentaban determinar los procesos cognitivos y emocionales relacionados con dicho sistema, como estudios de resonancia magnética estructural en los que se han intentado determinar las diferencias

en la estructura cerebral asociadas al SAC, y finalmente estudios de resonancia magnética funcional sobre la influencia de las diferencias individuales en este sistema sobre el procesamiento cognitivo, el procesamiento de la recompensa y la interacción entre ambos. El presente trabajo se enmarca en la línea de estudio de la relación entre el SAC y los procesos cognitivos a nivel de actividad cerebral, partiendo de la base de que las diferencias individuales se asociarán con diferencias en la actividad cerebral ligada a los procesos cognitivos estudiados.

Este tipo de estudios son escasos y hay factores que todavía no han sido explorados, como las diferencias en los efectos en función de las demandas cognitivas de las tareas a realizar, la acción del SAC sobre redes cerebrales o el papel mediador del SAC sobre las relaciones entre cerebro y conducta. Por esta razón, en esta tesis se intenta profundizar en el estudio de los efectos del SAC sobre la actividad cerebral durante tareas de control cognitivo. Los resultados derivados de los estudios realizados aportarán datos empíricos e intentarán integrar la perspectiva experimental con las diferencias individuales. Esto a su vez permitirá la formulación de nuevas hipótesis sobre cómo tiene lugar en el cerebro la interacción entre procesos cognitivos y motivacionales, que también se han estudiado tradicionalmente de forma separada. Esta aproximación tiene además interés desde el punto de vista clínico: algunas de las patologías relacionadas con el SAC muestran déficits en las funciones de control cognitivo (por ejemplo en el caso del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) o la adicción) y se asocian con disfunción de las regiones cerebrales implicadas, por lo que caracterizar el funcionamiento de estas regiones en relación al SAC en individuos sanos puede ayudar a confeccionar un modelo de estudio de estas patologías.

El objetivo general de este trabajo es aportar datos empíricos sobre el papel del rasgo de sensibilidad a la recompensa en la cognición y en la modulación de la actividad cerebral en regiones implicadas en los procesos de control cognitivo, durante la realización de tareas de control cognitivo sin contingencias motivacionales.

Capítulo 1. Marco Teórico

1. La Teoría de la Sensibilidad al Reforzamiento

La teoría neuropsicológica de la personalidad de Jeffrey A. Gray (1970, 1982) es conocida en la actualidad como la Teoría de la Sensibilidad al Reforzamiento (TSR). Esta teoría comenzó su desarrollo en los años 70 a partir de la investigación animal y fue evolucionando durante los años posteriores hasta su última revisión en el año 2000 (J. A. Gray y McNaughton, 2000). La TSR propone la existencia de tres sistemas neuroconductuales que tienen una función moduladora sobre la emoción, la cognición y la conducta: el Sistema de Lucha-Huida (SLH), el Sistema de Activación Conductual (SAC), y el Sistema de Inhibición Conductual (SIC). Estos sistemas responden a determinados tipos de estímulos de modo que, en presencia de uno de estos estímulos, el sistema neural correspondiente pondrá en marcha una serie de procesos cognitivos, motivacionales, emocionales y de aprendizaje así como respuestas conductuales a dicho estímulo (ver Corr, 2008, para una revisión). Cada uno de estos sistemas se relaciona, además, con un sustrato biológico cerebral.

1.1 Desarrollo de la TSR

La primera formulación de la TSR tuvo lugar en 1970 (Corr, 2004), cuando Gray propuso una teoría psicofisiológica alternativa al modelo de introversión-extraversión de Hans Eysenck (J. A. Gray, 1970). El modelo de Eysenck (H. J. Eysenck y Eysenck, 1985) identificaba tres dimensiones básicas de personalidad asociadas a tres sistemas neurobiológicos distintos. En primer lugar, proponía que la dimensión Extraversión-Introversión se asociaba con el arousal cortical como consecuencia de diferencias individuales en la reactividad del Sistema de Activación Reticular Ascendente. Según este modelo, los introvertidos tendrían un umbral de activación más bajo que resultaría en mayor arousal cortical que en los extravertidos, por lo que necesitarían menor estimulación externa para llegar a niveles óptimos de activación. En segundo lugar, la dimensión de Neuroticismo-Estabilidad se basaría en la activación del sistema límbico en respuesta a los estímulos con relevancia emocional. Finalmente, Eysenck propuso

una tercera dimensión, el Psicoticismo, asociado con la actividad del sistema dopaminérgico, aunque sus bases neurobiológicas no han sido tratadas con detalle.

Gray propuso la rotación de las dimensiones de extraversión y neuroticismo 30° respecto de su posición en el eje de coordenadas para dar lugar a dos ejes causalmente más eficientes de Sensibilidad al Castigo y Sensibilidad a la Recompensa que darían lugar a los rasgos de Ansiedad e Impulsividad, respectivamente. La Ansiedad se asociaba a un eje que iba desde un elevado neuroticismo combinado con baja extraversión hasta la combinación de bajo neuroticismo y alta extraversión. El eje de Impulsividad comprende en un extremo altos niveles de extraversión y neuroticismo mientras que el otro extremo se caracteriza por bajo neuroticismo y baja extraversión. En segundo lugar, propuso también un cambio en las bases biológicas de estas dimensiones, de manera que el SIC sería la base biológica de la Sensibilidad al Castigo y el SAC sería la base biológica de la Sensibilidad a la Recompensa (Pickering, Corr, y Gray, 1999).

Inicialmente, Gray (1970, 1982) propuso que el SLH respondería a estímulos incondicionados aversivos, el SAC respondería a estímulos condicionados a la recompensa y al cese del castigo, y el SIC sería sensible a estímulos condicionados aversivos y a la terminación de la recompensa. En el año 2000, Gray y McNaughton llevaron a cabo una revisión de la teoría con el objetivo de actualizarla en base a la investigación empírica que se había realizado en los años anteriores. En esta revisión se mantienen los mismos sistemas neuroconductuales, pero con algunos cambios en sus funciones y en la interacción entre los mismos. Por un lado, se propuso que el SLH y el SAC responderían a estímulos aversivos y apetitivos, respectivamente, con independencia de que fueran condicionados o incondicionados, mientras que el SIC se proponía como sistema que mediaría en la resolución de conflictos en situaciones en que ambos tipos de estímulos coexisten. Las bases neurobiológicas de la Sensibilidad al Castigo son, en la teoría revisada, el SLH y el SIC, conjuntamente, mientras que el SAC se mantiene como base neurobiológica de la Sensibilidad a la Recompensa. Así, la nueva teoría clarifica algunos aspectos respecto de la formulación original, introduciendo nuevos conceptos y resultando en la actual TSR, que sigue siendo un marco de referencia para numerosas investigaciones científicas.

1.2 Los sistemas neuroconductuales de la TSR

1.2.1 El Sistema de Activación Conductual (SAC)

La formulación más reciente de la teoría establece que el SAC es el sistema neuroconductual que responde a estímulos apetitivos, tanto condicionados como incondicionados, así como a estímulos que indican la omisión o terminación de un castigo. La actividad del SAC ante un estímulo relevante da lugar a cambios en dos aspectos diferentes de la conducta: se da, por un lado, un efecto motivacional, dado que se incrementa el arousal y se dirige la conducta hacia la aproximación al reforzador, y por otro lado un efecto de aprendizaje dado que la atención se redirige sobre el estímulo de recompensa, facilitando la creación de asociaciones estímulo-estímulo y estímulo-respuesta (Pickering y Gray, 2001; Pickering y Smillie, 2008; Smillie, Dalgleish, y Jackson, 2007). Dada la importancia que tienen las conductas reguladas por el SAC para la conducta dirigida a objetivos (*goal-directed*), se ha propuesto que este sistema juega un papel a la hora de regular la conducta dirigida a metas (Avila y Parcet, 2002; Depue y Collins, 1999).

Por otro lado, el SAC se relaciona con el afecto positivo y las emociones de esperanza (en relación a estímulos recompensantes) y alivio (en relación a la evitación activa de estímulos aversivos, ver Fowles, 2002); aunque también con emociones y afecto negativo (Carver, 2004). A nivel clínico, el SAC se asocia con una mayor vulnerabilidad a trastornos caracterizados por un pobre control de impulsos, como el TDAH (Mitchell y Nelson-Gray, 2006), el uso o dependencia de sustancias y la adicción (Boog y cols., 2014; Franken, Muris, y Georgieva, 2006; Knyazev, 2004; Pardo, Aguilar, Molinuevo, y Torrubia, 2007; Yen y cols., 2012), trastornos de la alimentación (Glashouwer, Bloot, Veenstra, Franken, y de Jong, 2014; Matton, Goossens, Braet, y Vervaet, 2013; Matton, Goossens, Vervaet, y Braet, 2015), y trastornos de personalidad del clúster B (Bijttebier, Beck, Claes, y Vandereycken, 2009; Pastor y cols., 2007; Taylor, Reeves, James, y Bobadilla, 2006). Por el contrario, una hipoactivación de SAC se ha encontrado en personas con predisposición a la depresión (Kasch, Rottenberg, Arnow, y Gotlib, 2002a; Pinto-Meza y cols., 2006).

Los correlatos biológicos propuestos para el SAC comprenden las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales (Pickering y Gray, 1999, 2001). Las estructuras cerebrales que se relacionarían con este sistema son el área tegmental

ventral, la sustancia negra, el estriado, el globo pálido y el córtex prefrontal (McNaughton y Corr, 2008).

1.2.2 El Sistema de Lucha-Huida (SLH)

El SLH es el sistema cerebral que responde a los estímulos aversivos, condicionados o incondicionados, por lo que las conductas que produce son conductas defensivas dirigidas a evitar o escapar de dichos estímulos. El tipo de respuesta defensiva que se produzca depende de lo que se denomina distancia de defensa (Blanchard y Blanchard, 1990), que representa la intensidad percibida por parte del individuo del estímulo amenazante. Así, en distancias cortas tienen lugar respuestas de lucha, mientras que en distancias intermedias o más grandes se dan respuestas de escape o de congelación en los casos en que el escape no sea posible (McNaughton y Corr, 2004). La distancia de defensa tiene que ver no sólo con la proximidad real del estímulo amenazante sino también con su intensidad, de manera que estímulos más intensos pueden producir respuestas defensivas a mayores distancias que estímulos de menor magnitud. En este sentido, se ha observado que las diferencias individuales en la Sensibilidad al Castigo modulan la distancia de defensa (McNaughton y Corr, 2004).

El SLH se relaciona con la emoción de miedo en respuesta a situaciones en las que se requieren conductas defensivas de escape o de evitación de la amenaza (por ejemplo ante un depredador), diferenciándose así de las situaciones que requieren una aproximación defensiva a una amenaza (por ejemplo ante un examen) y que se asocian con la ansiedad, la cual está mediada por el SIC (J. A. Gray y McNaughton, 2000). A nivel clínico, el SLH está vinculado con las crisis de pánico y las fobias (Pickering y Corr, 2008).

Los sustratos biológicos propuestos para el SLH los componen áreas del mesencéfalo (área gris periacueductal), del sistema límbico (hipotálamo medial y amígdala) y zonas frontales como el cíngulo anterior y el córtex prefrontal ventral (McNaughton y Corr, 2008).

1.2.3 El Sistema de Inhibición Conductual (SIC)

El SIC se propone como el sistema que media en la resolución de conflictos en los otros dos sistemas. El ejemplo más paradigmático son los conflictos de aproximación-evitación (por una activación simultánea del SLH y el SAC), en el cual el individuo debe aproximarse a un estímulo amenazante (aproximación defensiva). Sin embargo, el SIC también se pone en funcionamiento en el caso de conflictos de aproximación-aproximación (entre dos posibles recompensas) o de evitación-evitación (entre dos posibles castigos). Al igual que en el caso del SLH, la respuesta del SIC cambia en función de la distancia de defensa, de manera que en distancias intermedias serán más probables conductas de evaluación de riesgos y en distancias más cortas será más frecuente la inactividad defensiva (McNaughton y Corr, 2008). Es importante señalar que la actividad del SIC no se restringe a situaciones o estímulos concretos, sino que se da ante cualquier tipo de conflicto, y abarca también conflictos entre metas u objetivos generales que pueda tener el individuo.

La actividad del SIC da lugar a estados emocionales de ansiedad, experimentados subjetivamente como preocupación y rumiación, y una sensación de posible peligro o pérdida (Corr, 2004). En niveles extremos, el SIC se relaciona con manifestaciones clínicas de ansiedad (Kimbrel, 2008; Vervoort y cols., 2010) y trastornos afectivos (Hundt, Nelson-Gray, Kimbrel, Mitchell, y Kwapil, 2007; Kasch y cols., 2002; Pinto-Meza y cols., 2006; Sportel, Nauta, de Hullu, de Jong, y Hartman, 2011), mientras que un SIC hipoactivo predispone a conductas de riesgo y se asocia con algunos tipos de psicopatía (Corr, 2008).

A partir de los efectos de sustancias ansiolíticas en animales, Gray y McNaughton (2000) propusieron que en las bases biológicas del SIC intervienen estructuras corticales y subcorticales, con un papel importante para la amígdala y el sistema septo-hipocampal, así como la corteza cingulada y prefrontal.

1.2.4 Interacción entre los sistemas

Según el modelo de sistema nervioso conceptual propuesto por la TSR, la conducta final del individuo dependerá de la activación relativa de los tres sistemas en un momento dado. La activación del SAC y el SLH se da en respuesta a estímulos

apetitivos y aversivos, respectivamente, y la activación de un sistema inhibe al otro en referencia a la toma de decisiones, de manera que las conductas mediadas por el sistema más activo se facilitan (Corr, 2008). Por tanto, si la actividad del SAC y el SLH es desigual no habrá conflicto y la conducta dependerá del sistema que esté más activo. En cambio, si la activación es simultánea se producirá un conflicto y como resultado se activará el SIC. Esta activación incrementará el arousal, redirigirá la atención hacia los estímulos que provocan el conflicto e inhibirá la conducta que en ese momento esté en curso. La activación del SIC es asimétrica y favorece al SLH, de manera que la tendencia será siempre la de evitar la posible amenaza. Por último, el modelo propone que la intensidad de la conducta final dependerá de los sistemas que estén activados en cada momento, por lo que una conducta de aproximación que se dé en presencia de una amenaza será menos intensa que si se da sin ella.

1.3 La personalidad en la TSR

La actividad de los sistemas neuroconductuales propuestos por la TSR se traduce en la generación de estados motivacionales y emocionales que tienen un impacto en la conducta. Sin embargo, los individuos difieren en el grado de reactividad de estos sistemas, dando lugar a diferencias estables a largo plazo en su predisposición general a detectar estímulos apetitivos o aversivos así como para realizar conductas de aproximación o de evitación en determinados contextos. Por tanto, es posible estudiar los sistemas neuroconductuales de la TSR desde el punto de vista de su activación en un determinado momento (estado), pero también desde su reactividad general ante diversas situaciones (rasgo). Partiendo de este segundo nivel de análisis, la manifestación estable de las diferencias en la sensibilidad del SLH, el SIC y el SAC en determinados contextos daría lugar a diferencias de personalidad. Por ejemplo, una alta reactividad del SIC daría lugar a una mayor propensión a experimentar preocupación y ansiedad, mientras que una alta reactividad del SAC daría lugar a individuos más optimistas e impulsivos.

Partiendo de esta base, la TSR postula la existencia de dos grandes rasgos de personalidad: la Sensibilidad a la Recompensa (Impulsividad), asociada principalmente a las diferencias individuales a largo plazo en la sensibilidad del SAC, y la Sensibilidad al Castigo (Ansiedad), asociada a las diferencias individuales a largo plazo en la

percepción de amenaza y ligada al SIC y al SLH (Corr, 2004; McNaughton y Corr, 2008).

1.4 La medida de los rasgos de personalidad de la TSR

En general, la medida de estos rasgos de personalidad se ha llevado a cabo mediante cuestionarios, aunque con diferentes aproximaciones. Por un lado, se han utilizado medidas que pueden considerarse indirectas, ya que se trata de escalas que no fueron inicialmente diseñadas para medir los rasgos propuestos por la TSR (Torrubia, Avila, y Caseras, 2008). Entre este tipo de medidas se pueden encontrar, en primer lugar, la aplicación de instrumentos psicométricos derivados de la teoría de Eysenck, por ejemplo mediante el uso de la Extraversión como rasgo asociado en su faceta de impulsividad con el SAC (Smillie y cols., 2007). Alternativamente, se ha usado también la combinación de las puntuaciones en las escalas de Extraversión y Neuroticismo del Eysenck Personality Questionnaire (EPQ, H. J. Eysenck y Eysenck, 1975) para clasificar a los individuos en cuatro cuadrantes que corresponderían a los extremos de las dimensiones de Impulsividad y Ansiedad (Caseras, Avila, y Torrubia, 2003).

En segundo lugar, se han utilizado también escalas para medir rasgos de impulsividad y ansiedad que no habían sido inicialmente diseñadas para medir las dimensiones propuestas por Gray. Por ejemplo, como medidas de la reactividad del SIC se han utilizado la subescala de Ansiedad-Rasgo del Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (State-Trait Anxiety Inventory, STAI-T; (Spielberger, Gorsuch, y Lushene, 1983)) y la escala de Ansiedad del Perfil de Personalidad de Eysenck (Eysenck Personality Profile, EPP; H. J. Eysenck, Barrett, Wilson, y Jackson, 1992). Como medidas del SAC se han usado escalas como la de Impulsiveness (I₇) del cuestionario de Impulsiveness, Venturesomeness y Empathy (S. B. G. Eysenck, Pearson, Easting, y Allsop, 1985), la Impulsividad del Inventario de Personalidad de Eysenck (Eysenck Personality Inventory, EPI; H. J. Eysenck y Eysenck, 1964) o la Impulsividad del EPP (H. J. Eysenck y cols., 1992). Sin embargo, no todas las escalas de Impulsividad o Ansiedad son adecuadas para medir las dimensiones propuestas por la TSR (Caseras y cols., 2003), y dada la complejidad de los constructos de Impulsividad y Ansiedad este tipo de aproximación se ha considerado poco adecuada (Torrubia y cols., 2008).

La tercera aproximación a la medida de los rasgos propuestos por la TSR de forma indirecta es mediante el uso de escalas de otros modelos de personalidad que miden rasgos que comparten características con los propuestos por Gray. Por ejemplo, el modelo de Cloninger (Cloninger, Svrakic, y Przybeck, 1993) propone la escala de Harm Avoidance como dimensión de personalidad relacionada con la inhibición conductual en respuesta a estímulos aversivos, con lo que tiene una gran similitud con la dimensión de Ansiedad de Gray. Desde este mismo modelo se han definido también las dimensiones de Novelty Seeking y Reward Dependence relacionadas con la respuesta a estímulos nuevos y a la recompensa, respectivamente, que se relacionan con la dimensión de Impulsividad, aunque la escala de Reward Dependence no ha mostrado muy buen ajuste con distintos factores asociados al SAC (Caseras y cols., 2003). La escala de Sensation Seeking propuesta por Zuckerman (Zuckerman, Eysenck, y Eysenck, 1978) también se ha usado como medida indirecta de la sensibilidad del SAC debido a su componente de Extraversión (Pickering, 2004).

Finalmente, desde la TSR se han construido también varios instrumentos psicométricos expresamente diseñados para medir las dimensiones propuestas por Gray. El propio autor (Wilson, Barrett, y Gray, 1989) elaboró una medida, el Cuestionario de Personalidad de Gray-Wilson (GWPPQ), basada en los procesos de aprendizaje animal, pero ésta no mostró buenas propiedades psicométricas. Ball y Zuckerman (1990) desarrollaron las escalas de Expectativa General de Recompensa y Castigo (General Reward and Punishment Expectancy Scales, GRAPES) que sin embargo mostró limitaciones en su validez así como a nivel teórico. Por otro lado, MacAndrew y Steele (1991) desarrollaron una medida específica del SIC a partir de ítems del Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota (Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI, Hathaway y McKinley, 1943).

También desde la TSR se desarrolló uno de los instrumentos más utilizados para la medida de los rasgos propuestos por Gray, el cuestionario BIS/BAS (Behavioral Inhibition/Behavioral Activation Scales) de Carver y White (1994). Está compuesto por una escala para la medida del SIC (escala BIS) y tres subescalas para la medida del SAC: Drive, Fun-Seeking y Reward-Responsiveness, aunque la combinación de las mismas se ha usado también como medida global del SAC (escala BAS). Otro cuestionario que ofrece una medida global de ambos sistemas es el Cuestionario de Sensibilidad al Castigo y Sensibilidad a la Recompensa (Sensitivity to Punishment and

Sensitivity to Reward Questionnaire, SPSRQ) desarrollado por Torrubia, Avila, Moltó, y Caseras (2001). Este cuestionario se construyó a partir de una escala previa de Susceptibilidad al Castigo (Susceptibility to Punishment; Torrubia y Tobeña, 1984) y muestra correlaciones congruentes con los supuestos teóricos así como buenas propiedades psicométricas (Caseras y cols., 2003). Finalmente, se ha desarrollado una escala específica para la medida del SAC, la Escala de Motivación Apetitiva (Appetitive Motivation Scale; Jackson y Smillie, 2004) que ha mostrado también buena fiabilidad y validez (Torrubia y cols., 2008).

Los cuestionarios arriba descritos se desarrollaron de acuerdo a la teoría original de Gray. Recientemente se ha desarrollado también un instrumento para la medida de los rasgos ligados al SIC y al SAC de acuerdo a su conceptualización en la teoría revisada. Esta escala, denominada Jackson-5 (Jackson, 2009), mide la sensibilidad del SIC y del SAC así como las reacciones conductuales mediadas por el SLH: congelación (*freezing*), lucha (*fight*) y huida (*flight*). Por otro lado, aunque los cuestionarios anteriores se desarrollaron de acuerdo a la teoría original de Gray previamente a su revisión, se ha señalado que tanto la escala de Sensibilidad a la Recompensa del SPSRQ como la Escala de Motivación Apetitiva son más concordantes con la revisión de la teoría que con su formulación inicial, por lo que ambas pueden ser consideradas medidas adecuadas del SAC en la actualidad (Smillie, Pickering, y Jackson, 2006).

2. Sensibilidad a la Recompensa y control cognitivo

El control cognitivo se define como la capacidad de regular, coordinar y secuenciar pensamientos y acciones de acuerdo con objetivos conductuales mantenidos internamente (Braver, 2012). Es decir, el término control cognitivo engloba una gran variedad de funciones cognitivas destinadas a regular la conducta dirigida a un objetivo. En este tipo de conducta es también fundamental el papel de los procesos motivacionales que energizan y dirigen la conducta hacia dicho objetivo, por lo que para regular la conducta dirigida a metas, los procesos de control cognitivo tienen que interactuar con la motivación. Las aproximaciones actuales al estudio de las interacciones cognitivo-motivacionales destacan la importancia de tener en cuenta las

diferencias individuales en factores motivacionales o afectivos (Braver, 2012; Pessoa, 2009). Para el estudio de estas interacciones se han adoptado dos aproximaciones distintas. Una consiste en comparar la ejecución en tareas de control cognitivo realizadas bajo condiciones de recompensa y no-recompensa, es decir, estudiando el efecto de manipular el estado motivacional sobre el procesamiento cognitivo (ver, por ejemplo, Boehler, Hopf, Stoppel, y Krebs, 2012; Boehler, Schevernels, Hopf, Stoppel, y Krebs, 2014; Braem, Verguts, Roggeman, y Notebaert, 2012; Padmala y Pessoa, 2010). La otra, que es la estrategia empleada en esta tesis, estudia cómo las diferencias individuales en los sistemas motivacionales, en este caso el SAC, modulan la conducta y la actividad cerebral en tareas de control ejecutivo. Esta aproximación permite estudiar cómo las tendencias a nivel motivacional interactúan con los procesos ejecutivos para obtener información sobre las diferencias individuales en la conducta dirigida a metas. Dado que el rasgo derivado del SAC es la Sensibilidad a la Recompensa, se estudiará el papel modulador de este rasgo sobre la conducta y la actividad cerebral en tareas de control cognitivo. A continuación se describen algunos de los procesos cognitivos más estudiados, así como el papel del SAC en la regulación de los mismos.

2.1 Procesos de control cognitivo

Dentro de las funciones implicadas en el control cognitivo tienen especial relevancia el cambio de set cognitivo (llamado en inglés *set-shifting* o *set-switching*), la actualización y monitorización de la información (*updating*) y la inhibición de respuestas predominantes o automáticas (Miyake y cols., 2000). Los procesos de inhibición, actualización y cambio han sido ampliamente estudiados con una variedad de paradigmas experimentales con el objetivo de aislar cada proceso e identificar sus bases cerebrales. A continuación se describen los paradigmas más comunes para el estudio de los procesos de cambio e inhibición, que son en los que se va a centrar esta tesis. Sin embargo, es importante recordar que estos procesos están íntimamente relacionados y que la distinción entre ellos se hace a nivel de la conducta manifiesta, por lo que en una tarea diseñada para medir un proceso de control cognitivo no se puede eliminar por completo el papel que desempeñan otros procesos relacionados.

2.1.1 Cambio de set cognitivo

Para que los procesos de control cognitivo puedan regular adecuadamente la conducta es necesario que se establezca un “esquema” o “set” cognitivo o de tarea (*task-set*), es decir, una configuración de los recursos cognitivos y asociaciones estímulo-respuesta que permita realizar correctamente una tarea determinada (Monsell, 2003). En general, el set cognitivo se define de acuerdo a tareas concretas con reglas del tipo *si... entonces* (realizar una determinada acción en respuesta a un determinado estímulo), aunque es posible definirlo también en términos más globales. La implementación de un set cognitivo adecuado es un elemento fundamental para la conducta dirigida a un objetivo, sea este general o específico. Sin embargo, en muchas ocasiones y especialmente cuando se trata de objetivos más globales, surge la necesidad de alternar entre diferentes tareas que son relevantes para lograr la meta deseada, por lo que el set cognitivo debe ir cambiando y ajustándose a la tarea que se está realizando en cada momento. Es decir, para regular adecuadamente la conducta dirigida a metas es necesario que las representaciones mentales relevantes para la tarea puedan mantenerse durante la realización de la misma, una función que se ha denominado mantenimiento, estabilidad o focalización cognitiva (*cognitive focusing*), pero a la vez, dichas representaciones deben actualizarse de forma flexible en respuesta a nueva información (Cools y D’Esposito, 2011). Así, el cambio de set cognitivo se define como el proceso que permite alternar entre múltiples tareas, operaciones o sets mentales (Monsell, 1996). La capacidad para llevar a cabo este tipo de cambios, adaptando la conducta a las modificaciones en las demandas del entorno, es lo que denominamos flexibilidad cognitiva (García-García, Barceló, Clemente, y Escera, 2010).

La conducta dirigida a metas requiere un equilibrio adecuado entre los procesos de focalización (o estabilidad) y cambio, ya que cada uno favorecerá una buena ejecución en un contexto determinado. Por ejemplo, una elevada flexibilidad cognitiva permite una rápida adaptación a los cambios, pero en niveles excesivos puede llevar a que las representaciones mentales de la tarea se vuelvan inestables y la conducta se vea negativamente afectada por la presencia de distractores, es decir, niveles elevados de flexibilidad pueden conducir a distractibilidad. Por el contrario, una excesiva focalización cognitiva puede manifestarse en forma de conductas perseverativas y en una incapacidad para regular la conducta de acuerdo a nueva información (Cools y D’Esposito, 2011). Así, el cambio atencional o cambio cognitivo es un proceso

fundamental en la regulación de la conducta dirigida a objetivos y se ha estudiado ampliamente a través de diferentes procedimientos.

Paradigmas experimentales para el estudio del cambio de set cognitivo

El cambio atencional se ha estudiado con diversos paradigmas experimentales como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) o tareas de *reversal learning* (Robbins, 2007). Para realizar correctamente estas tareas es fundamental que la conducta sea flexible y que las asociaciones estímulo-respuesta se actualicen a medida que la tarea avanza. Sin embargo, estas tareas implican también otros procesos de control cognitivo y de aprendizaje (Miyake y cols., 2000), por lo que se ha propuesto un tipo de paradigma que permite una aproximación más precisa al cambio atencional y que se ha denominado *Task-switching* (Allport y Wyllie, 1999; Monsell, 2003; Robbins, 2007).

El paradigma de Task-switching consiste en entrenar a los participantes en dos o más tareas simples que implican cada una un set atencional o cognitivo concreto, por ejemplo, clasificar figuras geométricas en función de su forma o de su color. En cada ensayo se presenta un estímulo al cual el participante debe responder de acuerdo a las reglas de una de las tareas, de modo que la tarea que se está ejecutando en cada momento varía a lo largo del experimento, con ensayos en los que la tarea a realizar cambia y ensayos en los que la tarea a realizar se repite (Monsell, 2003). La comparación entre los ensayos de repetición y cambio permite estudiar los fenómenos cognitivos asociados con el cambio de set o criterio de respuesta así como las regiones y sistemas cerebrales implicados en el mismo.

El fenómeno más notorio y que se observa con más frecuencia en los paradigmas de Task-switching es el coste de cambio (*switch cost*), que consiste en un incremento del tiempo de reacción (TR) en los ensayos de cambio respecto a los ensayos de repetición así como un incremento en el número de errores (Monsell, 2003). Si el participante puede prepararse para el cambio por adelantado (por ejemplo si la señal de cambio se presenta antes del estímulo al que responder, o si la secuencia de cambios es predecible) el coste de cambio se reduce; este fenómeno se conoce como efecto de preparación. Sin embargo, a menudo se observa un coste de cambio incluso aunque haya un tiempo de preparación, lo que se denomina coste residual, y en general los TRs siempre son más lentos en tareas de cambio que en tareas simples (Monsell, 2003).

El paradigma de Task-switching admite numerosas variaciones, tanto en las tareas simples a realizar como en la forma en que se establece la alternancia entre las mismas. Una opción (propuesta por Jersild, 1927, en la primera descripción de un paradigma de Task-switching) consiste en alternar bloques de tarea simple con bloques en los que se alternan dos tareas, o en alternar dos tareas dentro de un mismo bloque siguiendo una secuencia prefijada y conocida por el participante (Rogers y Monsell, 1995). La secuencia puede hacerse también impredecible, bien indicando la tarea a realizar en cada ensayo (*task-cueing paradigm*, Meiran, 1996; Sudevan y Taylor, 1987) o después de una serie de ensayos (*intermittent-instruction paradigm*, Gopher, Armony, y Greenspan, 2000). Este último tipo de paradigma permite observar un efecto adicional, el coste de reinicio (*restart cost*): cuando la secuencia de ensayos se interrumpe para indicar la tarea a realizar en la siguiente secuencia, se observa un incremento en el TR del primer ensayo de la nueva secuencia, incluso si no ha habido un cambio de tarea (Allport y Wyllie, 2000). Normalmente, los costes de cambio y de reinicio son máximos para el primer ensayo de la secuencia y se reducen o incluso desaparecen en el segundo ensayo y sucesivos (Barceló, Periañez, y Nyhus, 2008; Monsell, 2003).

Según Monsell (2003), los costes de cambio se pueden atribuir a procesos de reconfiguración del set cognitivo, que implican una redirección de la atención hacia determinados atributos o elementos de los estímulos, así como la actualización de los objetivos (qué hacer) y las reglas de respuesta (cómo hacerlo). También pueden implicar la inhibición del set cognitivo asociado a la otra tarea. En este sentido, los costes de cambio se explicarían por el tiempo que toma realizar estas operaciones mentales. Otras fuentes que se han señalado como origen de los costes de cambio hacen referencia a la interferencia entre tareas, especialmente si las respuestas se emiten sobre los mismos estímulos. En general, se entienden los costes de cambio como el resultado de la combinación de estos factores (Monsell, 2003).

2.1.2 Inhibición

La inhibición es un proceso básico para el control cognitivo. Los déficits en la capacidad para inhibir pensamientos o acciones inapropiadas resultan en un pobre control de impulsos, un síntoma característico de patologías como el TDAH o la

adicción, así como una elevada impulsividad en individuos sanos (Bari y Robbins, 2013). Por tanto, el estudio de la inhibición tiene interés no sólo a nivel básico sino también a nivel clínico.

El concepto de inhibición a menudo ha sido estudiado desde perspectivas muy diversas, atribuyéndole significados distintos (Bari y Robbins, 2013). Dentro del estudio del control cognitivo, Nigg (Nigg, 2000) propone diferentes tipos de procesos inhibitorios que se pueden agrupar en tres grupos. En primer lugar, la inhibición puede entenderse desde el contexto de la orientación de la atención como un proceso reactivo que suprime el procesamiento de estímulos que aparecen en localizaciones no atendidas (Nigg, 2000). Este proceso estaría a la base del fenómeno de inhibición de retorno que se observa en paradigmas de orientación atencional como el de Posner (Posner y Cohen, 1984), en el cual se observa que es más difícil detectar la aparición de un estímulo en una localización a la que se había atendido previamente, pero que se ha dejado de atender, que detectar el mismo estímulo en una localización que no había sido atendida. Es decir, se inhibe el procesamiento de localizaciones no atendidas en favor de la localización más probable para la aparición del estímulo objetivo. Este tipo de inhibición puede darse también al nivel de estímulos o atributos concretos, de modo que resulta más difícil atender a estímulos que se han ignorado previamente (por ejemplo, porque han actuado como distractores), dando lugar al fenómeno conocido como *priming* negativo (Nigg, 2000). Otro fenómeno relacionado con la inhibición de información no relevante es el de la inhibición latente o irrelevancia aprendida, un proceso de condicionamiento por el cual un estímulo que se ha presentado repetidamente sin asociarse a una consecuencia pierde su saliencia y como resultado es más difícil de asociar a otros estímulos o contingencias (Lubow y Moore, 1959). El *priming* negativo y la inhibición latente generalmente tienen lugar de forma automática o reactiva, en contraposición a otros procesos inhibitorios de carácter más controlado y más directamente ligados al control cognitivo (Bari y Robbins, 2013).

Un segundo tipo de inhibición tiene que ver con la inhibición de respuestas o procesos cognitivos que entran en conflicto o interfieren con la respuesta adecuada a una situación. Este tipo de inhibición es necesario para el control de la interferencia y la supresión de respuestas automáticas cuando éstas no son adecuadas, como ocurre con tareas tipo Stroop (Stroop, 1935) o la tarea de flancos de Eriksen (Eriksen y Eriksen, 1974), o en situaciones en las que sea necesario ignorar estímulos distractores para

realizar la tarea principal. La supresión de respuestas en situaciones de control de la interferencia no se da sólo al nivel de respuesta motora, sino que se aplica también a situaciones en las que debe inhibirse el procesamiento emocional de un estímulo, como en el caso de la tarea Stroop emocional (Williams, Mathews, y MacLeod, 1996), o cognitivo, como en el caso del control de la interferencia en tareas de memoria.

Finalmente, un tercer tipo de inhibición es el que implica la supresión voluntaria de una conducta de acuerdo a un cambio ambiental (Nigg, 2000). La supresión de pensamientos o acciones que no son requeridas o que son inapropiadas es fundamental para la conducta dirigida a metas ya que permite que ésta sea flexible y adaptable a un entorno cambiante (Verbruggen y Logan, 2008). Los trabajos de esta tesis se centran en este último tipo de inhibición, que habitualmente se ha estudiado a partir de la supresión de respuestas motoras que se establecen como dominantes. Algunos autores establecen una diferenciación entre los procesos de inhibición a nivel cognitivo (pensamientos, emociones, etc.) y la inhibición motora (Nigg, 2000). Sin embargo, este punto de vista es controvertido ya que diversos estudios han mostrado similitudes entre ambos procesos así como unos sustratos cerebrales comunes, por lo que la separación entre ambos tipos de inhibición no está clara (ver Bari y Robbins, 2013, para una revisión). Así, el estudio de la inhibición de respuesta ha empleado preferentemente tareas de inhibición motora dado que permiten medir de forma objetiva la latencia y eficiencia de los procesos cognitivos subyacentes y relacionarlos con sus sustratos cerebrales, pero no debe olvidarse que estos procesos y correlatos biológicos pueden ser compartidos por otros tipos de inhibición. A continuación se describen los paradigmas experimentales más utilizados para el estudio de los procesos de inhibición de respuestas motoras.

Paradigmas experimentales para el estudio de la inhibición de respuesta

Aunque hay una gran cantidad de tareas experimentales que implican de un modo u otro a los procesos de inhibición, la mayor parte de los trabajos que estudian la inhibición en un contexto de laboratorio han usado tareas Go/No-go o tareas de Señal de Stop. En ambos paradigmas se establece una tarea primaria que suele ser una tarea de tiempo de reacción simple o tiempo de reacción de elección. La realización de esta tarea es la respuesta “Go”. Sin embargo, en algunos ensayos se presenta un estímulo o señal que indica que la respuesta a la tarea primaria debe inhibirse. En el caso de la tarea Go/No-go, la señal que indica inhibición (el estímulo “No-go”) se presenta junto a, o en

lugar de, el estímulo “Go”. En cambio, en la tarea de Señal de Stop, el estímulo que indica la inhibición (la señal de “Stop”) se presenta siempre después de que haya aparecido el estímulo “Go”. Esto ha llevado a la distinción entre dos tipos de inhibición, cada uno medido con una de las tareas: el paradigma Go/No-go mediría la inhibición de una respuesta planeada (*action restraint*) mientras que la tarea de Señal de Stop mediría la inhibición de una respuesta iniciada (*action cancellation*), con sustratos cerebrales similares pero parcialmente diferentes (Dambacher y cols., 2013; Swick, Ashley, y Turken, 2011).

Las variables dependientes mediante las que se evalúa la capacidad de inhibición también son diferentes entre ambas tareas. En la tarea Go/No-go se miden habitualmente el número de inhibiciones correctas y de falsas alarmas en los ensayos “No-go”. La tarea de Señal de Stop, en cambio, permite una estimación de la latencia del proceso de inhibición, es decir, el tiempo que tarda una persona en inhibir una respuesta (Logan, Cowan, y Davis, 1984). La premisa de la que parte la tarea de Señal de Stop es el modelo de Logan y Cowan conocido como *horse-race model* (Logan y Cowan, 1984). Este modelo explica la inhibición como el resultado de una “carrera” entre dos procesos, el proceso Go (para dar una respuesta) y el proceso Stop (para inhibirla). El proceso Go se inicia cuando se presenta el estímulo Go, mientras que el proceso Stop se inicia con la presentación de la señal de Stop. La conducta final está en función del tiempo de finalización relativo de estos dos procesos, de manera que el proceso que finalice antes será el ganador. Uno de los parámetros más relevantes en la tarea de Señal de Stop es, en consecuencia, el intervalo entre la presentación del estímulo Go y la señal de Stop (SSD, del inglés: *Stop-signal Delay*). Cuando el SSD es corto, es más fácil inhibir la respuesta, ya que el proceso Stop se inicia antes y tiene más probabilidades de finalizar antes que el proceso Go. Cuando el SSD es largo, el proceso Stop puede empezar demasiado tarde y no alcanzar al proceso Go, por lo que se emite una respuesta motora. Algunos paradigmas de Señal de Stop utilizan un valor de SSD fijo, o varían el SSD de manera aleatoria o pseudoaleatoria, mientras que en otros se utiliza un sistema de ajuste o *tracking* (Logan y cols., 1984). El sistema de *tracking* ajusta el SSD de manera dinámica, de modo que tras una inhibición correcta éste se reduce (por lo que inhibir será más difícil) mientras que tras un error de inhibición el SSD aumenta (por lo que en el siguiente ensayo será más fácil inhibir la respuesta). De este modo se busca conseguir un porcentaje de aciertos del 50% en los ensayos Stop, de

forma que en promedio los procesos de Go y Stop acabarían al mismo tiempo (cada proceso “gana la carrera” la mitad de las veces). Esto permite estimar la latencia media del proceso Stop como la diferencia entre el SSD y el TR medio de los ensayos Go, lo cual se interpreta como el tiempo de reacción a la señal de Stop (SSRT, del inglés: *Stop-signal Reaction Time*).

El SSRT se considera como un indicador de la eficiencia del proceso de inhibición (Logan y cols., 1984). Esta medida puede verse afectada por diversos factores como el tipo de estrategia de respuesta (Leotti y Wager, 2010), la presencia de recompensas (Boehler y cols., 2014; Rosell-Negre y cols., 2014), o la preparación (Chikazoe y cols., 2009), por lo que resulta un indicador relevante de los factores que influyen en el proceso de inhibición. A nivel clínico, los meta-análisis muestran que hay alteraciones en el SSRT (en general, incrementos) asociados a patologías caracterizadas por un pobre control de impulsos, como el TDAH (Lijffijt, Kenemans, Verbaten, y van Engeland, 2005; Lipszyc y Schachar, 2010; Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone, y Pennington, 2005) y la adicción (Fillmore, Fillmore, Rush, y Rush, 2002; Goudriaan, Oosterlaan, De Beurs, y Van Den Brink, 2006). Sin embargo, el SSRT no es la única variable conductual que se ve afectada en patologías en las que existe un pobre control de impulsos. Un meta-análisis reciente mostró que en el TDAH se encuentra tanto un incremento en los errores de comisión (falsas alarmas) en tareas Go/No-go, como un mayor número de omisiones en la respuesta Go (L. Wright, Lipszyc, Dupuis, Thayapararajah, y Schachar, 2014). Otra característica de los pacientes con TDAH en tareas de control cognitivo, incluyendo tareas de cambio y de inhibición de respuesta, es un incremento en la variabilidad de los tiempos de reacción (Adams, Roberts, Milich, y Fillmore, 2011; Carmona y cols., 2012; Castellanos, Sonuga-Barke, Milham, y Tannock, 2006; Lijffijt y cols., 2005; van Rooij y cols., 2015). La variabilidad en la ejecución en tareas cognitivas se ha interpretado como un marcador de la presencia de fluctuaciones de la atención durante tareas de control ejecutivo (Stuss, Murphy, Binns, y Alexander, 2003), por lo que podría reflejar un patrón cognitivo marcado por una mayor distractibilidad en estos pacientes.

2.1.3 Conclusiones

Los procesos de inhibición y cambio son fundamentales para la flexibilidad de la conducta, la cual es una de las características principales de la conducta dirigida a metas. Por tanto, se trata de dos procesos de control cognitivo necesarios para que el individuo se adapte adecuadamente al entorno y pueda alcanzar sus objetivos, ya sean específicos o generales. En este sentido es importante remarcar que aunque el cambio y la inhibición se entienden como procesos separados y se estudian con paradigmas experimentales distintos, en realidad se trata de dos procesos muy relacionados. Por ejemplo, la inhibición de una respuesta depende en parte de la capacidad de trasladar la atención al estímulo que indica dicha inhibición, por lo que la ejecución de una tarea como la de Señal de Stop implica también procesos de cambio y otros procesos de control atencional más generales (Swick y cols., 2011). Como señalan Bari y Robbins (2013), es necesario atender a las señales que indican cambios en el entorno para poder inhibir los pensamientos y acciones cuando dejan de ser apropiados, y entonces seleccionar y cambiar a un nuevo set cognitivo o conductual. De esta forma, la monitorización de la conducta en relación al *feedback* interno o externo y la actualización de planes y objetivos para responder adaptativamente a los cambios ambientales sólo pueden llevarse a cabo con la actuación coordinada de la atención, la inhibición y la flexibilidad cognitiva.

2.2 El papel de la Sensibilidad a la Recompensa en el procesamiento cognitivo

Tradicionalmente, la influencia de las diferencias individuales en Sensibilidad a la Recompensa sobre la conducta y sobre la actividad cerebral se ha estudiado sobre todo en relación a los procesos motivacionales y emocionales ligados al SAC, mientras que el estudio de su influencia sobre los procesos cognitivos ha sido mucho menos frecuente. Sin embargo, dada la relevancia de las conductas reguladas por el SAC para el comportamiento dirigido a objetivos, es de esperar que este sistema influya también sobre los procesos cognitivos que regulan este tipo de conductas. Tal como señalan Wallace y Newman (1997), las diferencias individuales en las respuestas cognitivas y el procesamiento de la información están relacionadas con las diferencias de personalidad. La investigación previa ha revelado un patrón de asociación complejo entre la

sensibilidad del SAC y los procesos de control cognitivo, dependiente de las demandas de la tarea y del contexto motivacional.

2.2.1 Procesamiento cognitivo en presencia de contingencias motivacionales

En general, el estudio de los procesos cognitivos ligados al SAC ha mostrado una facilitación de los procesos atencionales y de aprendizaje en contextos de recompensa (Avila y Torrubia, 2008). En tareas de aprendizaje instrumental, por ejemplo, el SAC se asocia con un mejor aprendizaje apetitivo tal como se derivaría de las predicciones de la TSR (Avila y Torrubia, 2008; Corr, 2001). Sin embargo, en determinados contextos se produce también un efecto sobre el aprendizaje de contingencias aversivas que se manifiesta en un déficit de evitación pasiva (Avila y Torrubia, 2008). Este déficit aparece cuando el aprendizaje de evitación pasiva debe realizarse en un contexto en el que se ha establecido una tendencia de respuesta dominante mediante la obtención de recompensas y se relaciona con un patrón conductual de desinhibición asociado a una elevada reactividad del SAC y que se observa en trastornos como la psicopatía, la adicción o la hiperactividad (Newman y Lorenz, 2003; Patterson y Newman, 1993).

El mecanismo por el cual se produce esta desinhibición se explica a partir de un modelo que establece cuatro fases en la regulación de la conducta (Patterson y Newman, 1993). En primer lugar, se establece una conducta dominante dirigida a conseguir una recompensa u objetivo. El SAC determina en este momento una focalización de los recursos atencionales en los estímulos y respuestas relevantes para la consecución de la recompensa, que será más intensa en los individuos con mayor sensibilidad del SAC. En segundo lugar, un evento aversivo o inesperado aparece tras la emisión de la respuesta apetitiva, que produce un incremento del arousal ante la violación de la expectativa así como un mayor procesamiento de información relativa al nuevo estímulo. En el caso de existir una alta sensibilidad del SAC, la conducta en este momento se caracteriza por un incremento en la emisión de respuestas dominantes o apetitivas, en detrimento del procesamiento de información. En un tercer paso, se produce un procesamiento cognitivo controlado con el objetivo de analizar retrospectivamente las causas del evento inesperado y poder predecir su aparición en el futuro. Finalmente, la conducta inicial se modifica para adaptarse a los cambios aprendidos, es decir, se produce una

regulación de la conducta dominante. En individuos con un SAC hiperactivo, sin embargo, existe un déficit en la modulación de la conducta debido a una excesiva focalización en la recompensa: ante la aparición de un estímulo aversivo o inesperado, estos individuos se caracterizan por centrarse más en la respuesta recompensada o dominante, lo cual produce un procesamiento limitado del estímulo inesperado y de la información contextual que permitiría regular la conducta en el futuro, desembocando finalmente en un patrón de desinhibición derivado de esa falta de regulación de la conducta.

De acuerdo con este modelo, se han encontrado déficits en el aprendizaje de contingencias aversivas cuando éste compite con una conducta recompensada (Avila, Moltó, Segarra, y Torrubia, 1995; Avila, 2001; Newman, Widom, y Nathan, 1985; Patterson, Kosson, y Newman, 1987). Del mismo modo, la actividad del SAC se ha relacionado con un déficit en la extinción pero sólo cuando la respuesta a extinguir se ha establecido como respuesta dominante previamente mediante la obtención de recompensas (Avila y Parcet, 2000).

Además de en procedimientos de aprendizaje, la focalización en la recompensa se refleja también en otros tipos de tareas cognitivas en las que se introducen contingencias motivacionales. Howland, Kosson, Patterson, y Newman (1993) mostraron resultados congruentes con esta idea utilizando una tarea de orientación atencional (*priming*) en la que las respuestas correctas se reforzaban con una recompensa monetaria. En este estudio, los grupos caracterizados por un rasgo de desinhibición/impulsividad cometieron más errores en los ensayos inválidos (aquellos en los que la señal no predecía la localización del estímulo objetivo). Dado que en la mayoría de ensayos de la tarea la señal era válida (predecía correctamente la localización del objetivo), los grupos con mayor sensibilidad del SAC focalizaron su atención en las localizaciones asociadas a la recompensa. En este estudio se usó un intervalo entre la señal y el estímulo objetivo (SOA, del inglés: *stimulus onset asynchrony*) de 1000ms, de modo que permitía la preparación de la respuesta, la cual se orientaba a la localización donde la recompensa sería más probable. De forma similar, Derryberry y Reed (1994) encontraron una relación entre el SAC y una mayor dificultad para detectar los estímulos objetivo en localizaciones no asociadas a la recompensa, especialmente cuando el SOA era largo (450ms, comparado con el SOA corto = 150ms), por lo que el efecto era mayor cuando los participantes tenían tiempo para

prepararse para responder. Así, una primera característica del procesamiento cognitivo ligado al SAC es una focalización excesiva (*over-focusing*) en la recompensa y las respuestas recompensadas, y una menor atención a señales o estímulos aversivos. Este patrón puede ser ventajoso si el objetivo de la tarea es la respuesta dominante, pero puede también implicar una peor regulación de la conducta cuando sea necesario tener en cuenta información contextual.

2.2.2 El papel del SAC en contextos motivacionalmente neutros

El SAC también ha mostrado asociaciones con el procesamiento cognitivo en tareas en las que no existen contingencias motivacionales explícitas, siguiendo un patrón similar al que se encuentra en situaciones de recompensa en tanto que el efecto de las diferencias individuales en el SAC parece ser dependiente de las demandas de la tarea. En primer lugar, el SAC parece favorecer una mayor focalización en estímulos relevantes para la tarea en función de las expectativas. En un procedimiento de Posner sin contingencias de recompensa, Ávila (1995, Experimento 1) mostró que el SAC se asocia con un mayor efecto de inhibición de retorno, es decir, una menor atención a localizaciones donde la probabilidad de aparición de un estímulo objetivo es baja. Además, este efecto sólo se daba en intervalos largos (cuando el SOA = 1000ms) por lo que se trataría de un proceso consciente de focalización de la atención en la localización donde el estímulo objetivo es más probable. De manera similar, utilizando un paradigma de *priming* de objeto se encontró relación entre la ejecución de la tarea y el SAC con intervalos largos (SOA = 500ms) pero no en los cortos (SOA = 100ms). En este estudio, los individuos con mayor Sensibilidad a la Recompensa tuvieron un menor TR en ensayos válidos y un mayor número de errores en los ensayos inválidos (Avila y Parcet, 2002). Este resultado fue interpretado como una focalización de la atención más intensa en la respuesta más probable en función de las expectativas cognitivas. De acuerdo con el modelo de Patterson y Newman (1993), este patrón llevaría a una falta de ajuste conductual en circunstancias cambiantes debido a la fijación en una respuesta dominante de modo similar al que se observa en el caso de las respuestas recompensadas.

Este patrón produciría déficits en la ejecución de tareas cognitivas en las que se establece una respuesta primaria que debe modificarse de acuerdo a señales

contextuales, como es el caso de la tarea de Señal de Stop. Utilizando este paradigma, Avila y Parcet (Avila y Parcet, 2001) encontraron un déficit de inhibición asociado a una mayor Sensibilidad a la Recompensa, que se interpretó de acuerdo a la idea de una mayor focalización en la respuesta dominante o más probable (Go). Este déficit de inhibición es congruente con la relación entre el SAC y los trastornos caracterizados por un pobre control de impulsos, como la adicción o el TDAH, donde también se encuentran efectos similares (ver apartado 2.1.2). La desinhibición mediada por el SAC, además, se relaciona con déficits más generales a nivel ejecutivo (Fino y cols., 2014). Dada la ausencia de contingencias motivacionales en los estudios mencionados, este efecto no sería exclusivo de respuestas recompensadas sino que se extendería a otros tipos de conductas dirigidas a un objetivo. En este caso, la fijación en la respuesta dominante sería generada por las expectativas cognitivas asociadas a los estímulos y a señales predictivas.

A un nivel más aplicado, esta predisposición a focalizarse en respuestas dominantes asociado al SAC podría también influir sobre el control cognitivo a través de la modulación de las estrategias de respuesta. Se ha demostrado que los factores motivacionales afectan al tipo de estrategia de respuesta que se elige para realizar tareas cognitivas, por ejemplo, favoreciendo la rapidez de las respuestas en detrimento de la precisión (Leotti y Wager, 2010). En este sentido, el SAC se ha relacionado con la elección de un estilo de respuesta más liberal o arriesgado (en contraposición a estrategias más conservadoras o precavidas) en una situación natural como un examen de respuesta múltiple en el que se penalizan las respuestas incorrectas (Avila y Torrubia, 2004).

En contraposición al efecto de las señales predictivas, se ha estudiado también el papel del SAC en el procesamiento de señales distractoras, es decir, de estímulos o atributos de los estímulos que no son relevantes para la tarea. En general, parece que el SAC favorece un tipo de procesamiento de las señales distractoras que se ha denominado desenganche cognitivo (Avila, Barrós-Loscertales, Ortet, Parcet, y Ibáñez, 2003). Este patrón de procesamiento cognitivo favorece el establecimiento de nuevas asociaciones con una menor influencia de la experiencia previa, especialmente si éstas son apetitivas.

Un ejemplo del fenómeno de desenganche cognitivo se encuentra en los estudios de inhibición latente, en los que el SAC se asocia a una mayor facilidad para establecer nuevas asociaciones con estímulos que habían perdido su saliencia en base a la experiencia previa (Gibbons y Rammsayer, 1999; Pickering y Gray, 2001). En este sentido, el SAC favorecería un patrón de funcionamiento menos dependiente de las asociaciones previas que facilitaría una conducta más flexible. En el caso de la inhibición latente, los resultados se podrían explicar también por una mayor sensibilidad a las señales de recompensa en individuos con un SAC hiperactivo (Pickering y Gray, 2001). Sin embargo, este mayor desenganche cognitivo se puede encontrar también en otros paradigmas experimentales sin contingencias de recompensa. En una tarea de *priming* negativo (Avila y Parcet, 1997) se observó que una mayor sensibilidad del SAC se asociaba a un menor efecto de *priming* negativo. En esta tarea se presentaba un *prime* que consistía en dos estímulos, uno al que había que responder y un distractor. Inmediatamente después de la respuesta, aparecían otros dos estímulos (un objetivo y un distractor). El efecto de *priming* negativo se da cuando el estímulo que ha sido distractor en el *prime* se convierte posteriormente en el estímulo objetivo: normalmente, se observa un incremento del TR al segundo estímulo. Este efecto, en cambio, era menor para los individuos con mayor Sensibilidad a la Recompensa, lo cual indicaría un menor efecto de la experiencia previa con dicho estímulo. Dado que en este experimento el *prime* no tenía valor predictivo sobre el estímulo posterior, no se generaban expectativas cognitivas, por lo que el SAC facilitaba el desenganche cognitivo de los estímulos distractores.

Un resultado similar fue obtenido en un paradigma de Task-switching (Avila y cols., 2003). En esta tarea se presentaban dos estímulos consecutivos en cada ensayo, a los que había que responder en función de una dimensión (color o forma) que podía ser la misma en ambos estímulos (condición de repetición) o diferente (condición de cambio). La Sensibilidad a la Recompensa se asoció a una mayor flexibilidad cognitiva manifestada en un menor coste de cambio. Por el contrario, en esta misma tarea se encontró un coste de cambio incrementado en pacientes con Parkinson y bajas puntuaciones en el SAC (Hayes, Davidson, Keele, y Rafal, 1998). La mayor flexibilidad cognitiva asociada al fenómeno de desenganche cognitivo se ha encontrado también en un paradigma de Posner con señales predictivas centrales (Poy, Eixarch, y Avila, 2004), en el que el SAC se asoció con un menor coste a nivel conductual en los ensayos

inválidos. Es decir, el SAC favoreció un mayor desenganche cognitivo de las señales no predictivas. En el paradigma Stroop también se han encontrado efectos similares, mostrando que el SAC se asocia a una mayor facilidad para ignorar estímulos o atributos irrelevantes para la tarea (Prabhakaran, Kraemer, y Thompson-Schill, 2011; Spielberg y cols., 2011).

El SAC también ha mostrado relación con la ejecución en tareas de memoria de trabajo. Utilizando una tarea *n-back*, Gray y Braver (J. R. Gray y Braver, 2002) encontraron un mayor índice de aciertos en los participantes con altas puntuaciones en la escala BAS (Carver y White, 1994). De forma similar, los individuos con una mayor Extraversión han mostrado también una mayor capacidad de memoria de trabajo, pero sólo en condiciones en las que la tarea se realizaba de forma concurrente con otra tarea cognitiva (Lieberman y Rosenthal, 2001). Dado que el efecto se limitaba a un contexto de doble tarea, es posible que se viera facilitado por una mayor capacidad para cambiar de una tarea a otra, de forma paralela a lo que se observa en los paradigmas de cambio atencional mencionados arriba. Por tanto, los efectos del SAC sobre la memoria de trabajo parecen también dependientes de las demandas y de la carga cognitiva de la tarea.

La inducción de un estado afectivo positivo tiene efectos a nivel cognitivo que son similares a los que se asocian a puntuaciones elevadas en Sensibilidad a la Recompensa. Dreisbach y Goschke (Dreisbach y Goschke, 2004) mostraron que el afecto positivo mejoraba la ejecución en una tarea de cambio en términos de flexibilidad cognitiva (se reducían las respuestas perseverativas) pero como contrapartida se incrementaba la distractibilidad (si los distractores eran estímulos novedosos, había una peor ejecución). Los autores interpretaron este resultado como un sesgo hacia la novedad favorecido por el afecto positivo. El mismo patrón se encontró asociado a la tasa espontánea de parpadeo, un indicador de la actividad dopaminérgica (Tharp y Pickering, 2011). Mayores niveles de dopamina (indicados por una mayor tasa de parpadeo) se asociaron a un patrón de mayor flexibilidad cognitiva y mayor distractibilidad.

En resumen, el estudio del procesamiento cognitivo ligado al SAC permite una aproximación más detallada a su perspectiva más extendida de aplicación motivacional y emocional. En términos generales, el SAC se centra en el procesamiento de estímulos

relevantes y en la preparación y organización de conductas dirigidas a metas (Pickering y Gray, 2001; Robbins y Everitt, 1995). Una mayor sensibilidad del SAC puede favorecer la focalización o el cambio atencional, en función de las características y demandas de la tarea: cuando existe una respuesta dominante a nivel conductual, establecida bien mediante recompensas o bien mediante expectativas, el SAC favorece generalmente la focalización en dicha conducta y un menor procesamiento de los estímulos contextuales. En cambio, en ausencia de una conducta dominante, una mayor sensibilidad del SAC predispone a una mayor facilidad para establecer nuevas asociaciones e incorporar nueva información para regular la conducta, sufriendo una menor interferencia de la experiencia previa. Esta facilidad para el desenganche cognitivo de las asociaciones previas se da tanto para el aprendizaje de nuevas respuestas recompensadas como en contextos neutros. Por tanto, según el tipo de tarea, el SAC puede asociarse con una mejor o una peor ejecución.

2.2.3 Conclusiones

El estudio del procesamiento cognitivo asociado al SAC ha relacionado las diferencias individuales en este sistema con un patrón de funcionamiento focalizado en la recompensa o en respuestas dominantes con un procesamiento menor de estímulos contextuales o aversivos. La mayor focalización en estímulos o localizaciones asociados a la recompensa se produce de forma paralela a los hallazgos en tareas sin contingencias motivacionales explícitas, en los que las expectativas cognitivas parecen guiar la conducta hacia una focalización en la respuesta más probable. Es decir, el establecimiento de una respuesta dominante se puede producir tanto mediante el uso de recompensas asociadas a dicha respuesta como a través de las expectativas o los objetivos de la tarea. Independientemente de cómo se establezca dicha respuesta dominante, el efecto en los individuos con mayor sensibilidad del SAC es similar: se produce una focalización más intensa que facilita la ejecución cuando es acorde a las demandas de la tarea pero puede producir déficits (una mayor inhibición automática del procesamiento) si se requiere regular la respuesta dominante a partir de señales contextuales o aversivas.

Por otro lado, la mayor facilidad de desenganche cognitivo ha sido interpretada como un menor efecto de la experiencia previa sobre la conducta, por ejemplo en la

formación de nuevas asociaciones como ocurre en los estudios de inhibición latente. Este patrón de desenganche cognitivo puede relacionarse con el menor procesamiento de estímulos aversivos o contextuales cuando existe una respuesta recompensada o dirigida a un objetivo de modo que se producen déficits a la hora de utilizar dicha información para guiar la conducta futura (Avila, 2001). Del mismo modo, se produce también un menor procesamiento de estímulos o atributos distractores, facilitando así la ejecución en tareas de *priming* negativo o de cambio atencional (Avila y cols., 2003; Avila y Parcet, 1997). Así, el patrón de funcionamiento cognitivo ligado al SAC parece caracterizarse por una influencia sobre los procesos de focalización y flexibilidad cognitiva en función de las características de la tarea.

Dado que, como se ha visto, el SAC influye sobre el procesamiento cognitivo en tareas de inhibición y cambio atencional con diferentes demandas cognitivas, se puede hipotetizar que el SAC modulará también la actividad cerebral asociada a estas funciones. En el próximo apartado se describen los sustratos cerebrales que la investigación señala como candidatos más probables a sustentar las interacciones cognitivo-motivacionales, y cómo el SAC puede influir sobre su funcionamiento especialmente en relación a la focalización y el cambio cognitivo.

3. Bases cerebrales para la interacción cognitivo-motivacional

Numerosos autores han llegado al consenso de que uno de los desafíos actuales en el estudio de la interacción entre procesos cognitivos y motivacionales es la descripción de los mecanismos neurales que subyacen a estas funciones (Braver y cols., 2014). Recientemente se han señalado diferentes regiones cerebrales y sistemas de neurotransmisión como candidatos para la integración de información motivacional en los procesos cognitivos, resaltando la importancia de estructuras ampliamente involucradas en tareas de control cognitivo y en la regulación de la conducta motivada (Braver y cols., 2014). Así, se propone que la interacción entre procesos cognitivos y motivacionales implica a regiones de la corteza prefrontal lateral, la corteza cingulada anterior y el estriado, así como su regulación a través del sistema de neurotransmisión dopaminérgico (Figura 1) y la acción coordinada de diversas redes cerebrales (Aarts,

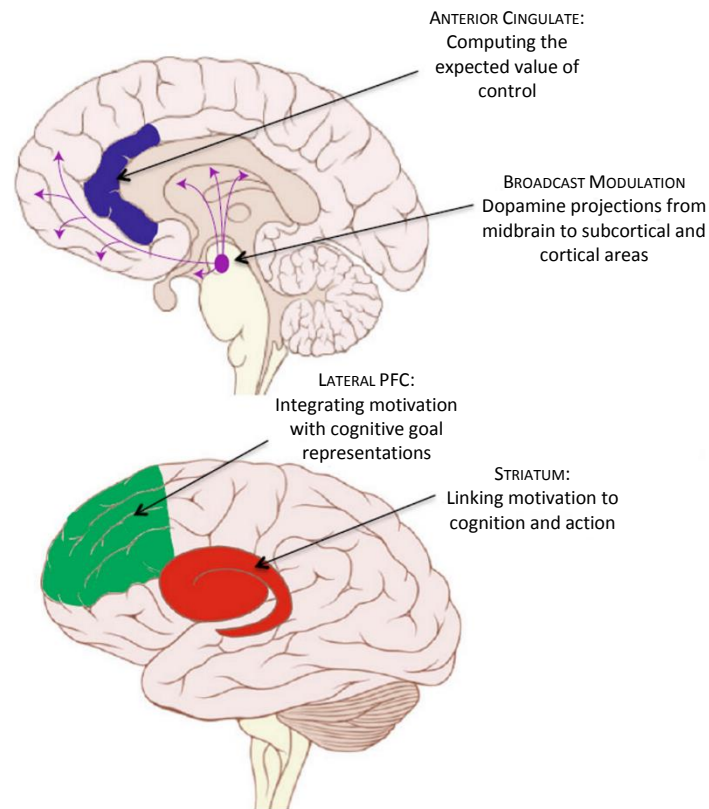
van Holstein, y Cools, 2011; Braver y cols., 2014; van Schouwenburg, Aarts, y Cools, 2010). A continuación se describen las estructuras, sistemas y redes cerebrales implicados en el control cognitivo y en la interacción cognitivo-motivacional, señalando el papel que se propone para cada uno de ellos. Finalmente, se plantea la influencia del SAC en la actividad de los mismos. Los hallazgos que se presentan provienen principalmente de estudios de neuroimagen, pero también de estudios con lesiones y estudios farmacológicos y genéticos.

3.1 La corteza prefrontal lateral

La corteza prefrontal es un componente central entre el conjunto de regiones cerebrales que sustentan el control cognitivo (Badre y Wagner, 2004; Koechlin y Summerfield, 2007). Uno de los hallazgos más consistentes en los estudios de control cognitivo que implican procesos de inhibición y cambio es la activación de la corteza prefrontal lateral (Robbins, 2007). Se ha propuesto que esta región actúa como una zona de convergencia en la que se integra información cognitiva y motivacional, permitiendo una mejora de la función prefrontal (Braver y cols., 2014).

Dentro de esta estructura se ha hecho especial énfasis el en giro frontal inferior (IFG, del inglés: *inferior frontal gyrus*, también llamado corteza prefrontal ventrolateral en su porción inferior), dado que se trata de una región que se activa de manera común en diferentes paradigmas de control cognitivo (Robbins, 2007). Al IFG derecho, junto con la región insular anterior (también llamada opérculo frontal) se le ha atribuido un papel fundamental en la inhibición de respuesta (Aron, Robbins, y Poldrack, 2004, 2014a). Un gran número de estudios de lesiones y de neuroimagen apoyan este supuesto (Aron y cols., 2003; Buchsbaum, Greer, Chang, y Berman, 2005; Chambers y cols., 2006; Menon, Adleman, White, Glover, y Reiss, 2001; Nakata y cols., 2008; Rubia, Smith, Brammer, y Taylor, 2003). Sin embargo, no toda la evidencia converge en atribuir al IFG derecho un papel únicamente inhibitorio, dado que se encuentra activación en esta zona en respuesta a estímulos relevantes o salientes con independencia de que éstos requieran inhibición de respuesta (Erika-Florence, Leech, y Hampshire, 2014; Hampshire, Chamberlain, Monti, Duncan, y Owen, 2010), de ahí que otros autores le atribuyan un rol más general, por ejemplo de monitorización atencional (Swick y Chatham, 2014).

Figura 1. Mecanismos neurales candidatos para la interacción cognitivo-motivacional y sus funciones propuestas. Arriba: Sistema de neuromodulación dopaminérgico y córtex cingulado anterior (visión medial). Abajo: Córtex prefrontal lateral y estriado (visión lateral). Tomado de Braver y cols. (2014).



Aron, Robbins y Poldrack (2014) entienden el papel del IFG derecho como un “freno” general en la conducta que puede desembocar en una inhibición completa o en una inhibición parcial que se manifestaría como un enlentecimiento de la respuesta ante una señal relevante. La activación del IFG ante estímulos salientes que no requieren una inhibición de la respuesta motora se explicaría por la acción de ese “freno”. Aun así, la controversia respecto al papel del IFG derecho en la inhibición continúa sin resolverse (Swick y Chatham, 2014). Parte de esta controversia surge de estudios con lesiones a nivel del IFG derecho que no han encontrado déficits de inhibición (Dimitrov y cols., 2003; Floden y Stuss, 2006; Picton y cols., 2007), mientras que pacientes con lesiones en el IFG izquierdo sí han mostrado déficits (Swick, Ashley, y Turken, 2008). De hecho, los estudios de neuroimagen tienden a mostrar actividad bilateral en el IFG en tareas de inhibición (Criaud y Boulinguez, 2013; Swick y cols., 2011). Esta implicación a nivel izquierdo ha sido relacionada con la representación semántica de las reglas de la tarea y con procesos de decisión (Aron, Robbins, y Poldrack, 2014b). Otros estudios

han asociado el IFG izquierdo con la eficiencia del proceso de inhibición, más que con la inhibición en sí (Hirose y cols., 2012). Por tanto, tanto el IFG derecho como el izquierdo parecen estar implicados en las tareas de inhibición de respuesta, aunque el papel específico que desempeña cada uno no está todavía claro. Por otro lado, ambas regiones muestran también relación con otros paradigmas de control cognitivo como el Task-switching (Robbins, 2007), de modo que el estudio de estas regiones y de los factores que modulan su actividad puede aportar nuevas evidencias sobre su papel dentro del control cognitivo y de la conducta dirigida a metas.

La actividad del IFG (especialmente del IFG derecho) parece ser sensible a la presencia de contingencias motivacionales durante la realización de tareas de inhibición, incrementando su actividad ante la posibilidad de conseguir recompensas monetarias por una ejecución correcta (Boehler y cols., 2014; Rosell-Negre y cols., 2014). Estos incrementos de actividad, además, van acompañados de una mejor ejecución en la tarea, aunque la mejora parece ser específica de la respuesta recompensada. Así, si se recompensa la correcta inhibición de respuestas motoras en una tarea de Señal de Stop, se encuentra una reducción en los SSRTs (Boehler y cols., 2014; Rosell-Negre y cols., 2014), pero si la recompensa se asocia a la respuesta Go, los SSRTs se incrementan (Padmala y Pessoa, 2010).

La región más dorsal de la corteza prefrontal lateral (DLPFC, del inglés: *dorsolateral prefrontal cortex*) está también muy relacionada con el control cognitivo y las denominadas funciones ejecutivas. Esta región se relaciona con el cambio cognitivo (Hedden y Gabrieli, 2010; Hyafil, Summerfield, y Koechlin, 2009; Robbins, 2007; Smith, Taylor, Brammer, y Rubia, 2004) pero muestra también activación durante la inhibición (Swick y cols., 2011), y se relaciona con otras funciones asociadas al control cognitivo como la manipulación de la información en memoria de trabajo y el mantenimiento de las reglas de la tarea (Barber, Caffo, Pekar, y Mostofsky, 2013; Barbey, Koenigs, y Grafman, 2013; MacDonald, Cohen, Stenger, y Carter, 2000). La interacción de esta región con la corteza cingulada anterior y con las cortezas parietales parece ser clave para la realización de tareas que requieren control ejecutivo (Badre y Wagner, 2004; Hakun y Ravizza, 2012; Vincent, Kahn, Snyder, Raichle, y Buckner, 2008). La actividad de esta región se ha visto incrementada en contextos de recompensa durante una tarea de memoria de trabajo, mostrando cambios en la dinámica temporal de su actividad tanto a nivel sostenido (mayor actividad sostenida durante los bloques

de recompensa) como a nivel de ensayos concretos (Jimura, Locke, y Braver, 2010). Además, se encontró que este efecto estaba mediado por las puntuaciones en una medida de Sensibilidad a la Recompensa.

Braver (Braver, 2012) propone un marco teórico que sugiere un mecanismo específico por el cual la corteza prefrontal lateral integra los aspectos motivacionales para modular el control cognitivo. Este modelo, conocido como el modelo de los Mecanismos Duales de Control (DMC, del inglés: *Dual Mechanisms of Control*), plantea que el control cognitivo puede ejercerse de manera reactiva (en respuesta a estímulos o cambios en el ambiente) o proactiva (de manera sostenida y anticipatoria). El modo de control proactivo es más efectivo, pero requiere el uso de más recursos. El modelo propone que en contextos motivacionalmente relevantes, la corteza prefrontal lateral favorece un funcionamiento más proactivo y que éste modo de control se consigue a través de una liberación estable de dopamina a nivel prefrontal. Este mecanismo explicaría tanto las mejoras en la ejecución conductual (dado que la ejecución mejora en modo proactivo) como los cambios en la actividad prefrontal lateral cuando aparecen recompensas, especialmente los incrementos en la actividad sostenida (Jimura y cols., 2010). En cambio, en contextos sin recompensas, la actividad prefrontal lateral se ha relacionado con el coste subjetivo de ejercer control cognitivo (Braver y cols., 2014). Por tanto, en este tipo de contextos entrarían en juego otros factores como las demandas de la tarea o las diferencias individuales a la hora de determinar el tipo de control cognitivo a ejercer.

3.2 La corteza cingulada anterior

Junto con el córtex prefrontal lateral, la corteza cingulada anterior (ACC, del inglés: *anterior cingulate cortex*) constituye una de las estructuras cerebrales básicas para el control cognitivo (C. S. Carter y van Veen, 2007; Shenhav, Botvinick, y Cohen, 2013). Las funciones cognitivas, así como algunas funciones de control motor, se asocian especialmente con el área dorsal del ACC, mientras que la zona más ventral se ha relacionado con el procesamiento de información afectiva (Bush, Luu, y Posner, 2000; Steele y Lawrie, 2004). El ACC muestra activación en tareas de cambio (Hyafil y cols., 2009) así como en tareas de inhibición (Swick y cols., 2011). En el caso de la inhibición, se encuentra también actividad del área motora pre-suplementaria (pre-

SMA, del inglés: *pre-supplementary motor area*), una región de la corteza frontal medial muy próxima al ACC y en concreto a la parte de esta región que se asocia con el control motor (Duann, Ide, Luo, y Li, 2009). La región dorsal del ACC ha mostrado, en estudios de registro de la actividad de neuronas individuales, respuestas a múltiples aspectos de la recompensa (Braver y cols., 2014). Además, el ACC muestra cambios en su actividad en tareas cognitivas cuando aparecen contingencias motivacionales (Boehler y cols., 2014; Rosell-Negre y cols., 2014).

Una de las funciones más relevantes con las que se relaciona la actividad del ACC es la detección y monitorización del conflicto, así como el procesamiento de errores (Botvinick, Cohen, y Carter, 2004; C. S. Carter y van Veen, 2007). Por ejemplo, el ACC muestra incrementos de activación en los ensayos incongruentes en tareas de interferencia como el paradigma de flancos de Eriksen, en los que el conflicto es mayor (Van Veen, Cohen, Botvinick, Stenger, y Carter, 2001) o la tarea de Stroop (C. S. Carter y cols., 2000). En relación al error, se cree que el ACC es la fuente de la negatividad asociada al error (ERN, del inglés: *error-related negativity*) que se observa en los estudios de potenciales evocados, aunque esta respuesta podría entenderse también como un caso particular de conflicto (Van Veen y Carter, 2002). De este modo, la función del ACC sería la de detectar el conflicto (entre estímulos, respuestas, etc.) que permitiría poner en marcha una serie de ajustes en las estrategias de control cognitivo para realizar la tarea satisfactoriamente (Botvinick y cols., 2004).

Sin embargo, se ha visto que el ACC no sólo es sensible al conflicto sino también a otras demandas cognitivas, y que además muestra conectividad funcional con múltiples regiones de la corteza prefrontal lateral (Badre y Wagner, 2004), por lo que es posible que la función del ACC sea más amplia. Algunas propuestas señalan que la función del ACC implica evaluar los resultados de la conducta (por ejemplo, en términos de obtención de recompensas o castigos) y usar esa información para guiar la selección de las acciones (Rushworth, Walton, Kennerley, y Bannerman, 2004). En ese caso, se podría entender la respuesta del ACC al conflicto y al error como un caso particular de esa monitorización general de la conducta (Botvinick y cols., 2004). La detección del conflicto en el ACC pondría en marcha un proceso evaluativo que determinaría la necesidad de imponer un control arriba-abajo (*top-down*), el cual sería implementado por el DLPFC y se traduciría en ajustes en la conducta para mejorar la ejecución en la tarea (C. S. Carter y van Veen, 2007). Propuestas más recientes han

elaborado esta idea, atribuyendo al ACC (especialmente a la parte dorsal) un papel de toma de decisiones mediante el cual se determinaría la necesidad de imponer control cognitivo para realizar una tarea, el grado de control a imponer y el coste en términos de esfuerzo que implicaría imponer este control (Shenhav y cols., 2013). De este modo se integran las propuestas que atribuyen al ACC una función de detección y monitorización de conflictos con otras que apuestan por un papel en la evaluación de los resultados de la conducta, así como con los estudios que han vinculado el ACC con el procesamiento de otros tipos de información como el error (Menon, Adleman, White, Glover, y Reiss, 2001), la recompensa y el castigo (Bartra, McGuire, y Kable, 2013), la dificultad de la tarea (Engström, Landtblom, y Karlsson, 2013; Wisniewski, Reverberi, Tusche, y Haynes, 2014) o el dolor (Shackman y cols., 2011), ya que todos estos tipos de información serían utilizados para determinar la necesidad de poner en marcha procesos de control cognitivo, del grado de control a imponer y de la tarea a la que dirigirlo. En línea con las propuestas anteriores, el control en sí no sería impuesto por el ACC sino por el DLPFC, con el que trabajaría de manera coordinada.

La función del ACC que se deriva de esta propuesta, que es evaluar el coste (en términos de esfuerzo físico o mental, de los recursos necesarios, etc.) de imponer control cognitivo sobre una tarea (Shenhav y cols., 2013) puede constituir también una de las bases para la interacción entre la motivación y la función ejecutiva al permitir integrar el control cognitivo con los incentivos y otras variables motivacionales (Boehler y cols., 2014; Braver y cols., 2014; Shenhav y cols., 2013).

3.3 Estriado

El estriado forma parte del conjunto de núcleos subcorticales conocido como ganglios basales. Anatómicamente, el estriado se divide en sus porciones dorsal y ventral. El estriado dorsal incluye el núcleo caudado, una estructura situada en la parte medial del cerebro, y el putamen, que se expande en dirección ventral y lateral desde el caudado. El estriado dorsal recibe abundantes proyecciones del DLPFC y otras regiones frontales. Por otro lado el estriado ventral consiste básicamente en el núcleo accumbens y las porciones más ventrales del caudado y el putamen y recibe proyecciones de regiones frontales ventrales. Además, el estriado tiene conexiones con las vías

dopaminérgicas que se originan en el mesencéfalo y con estructuras límbicas como la amígdala (Delgado, 2007).

Históricamente, las funciones atribuidas a los ganglios basales se han centrado sobre todo en la conducta motora, dada su relevancia en los trastornos del movimiento y las conexiones anatómicas de los ganglios basales con la corteza motora (Delgado, 2007). Sin embargo, en los últimos 30 años se ha pasado de esta visión puramente motora de los ganglios basales a su implicación en funciones más complejas que engloban todo tipo de comportamiento dirigido a objetivos (*goal-directed*), incluyendo aspectos emocionales, motivacionales y cognitivos (Haber y Knutson, 2010). De acuerdo con esta visión más amplia de las funciones de los ganglios basales, se han descrito múltiples conexiones entre los ganglios basales y amplias regiones de la corteza cerebral (ver Haber y Knutson, 2010, para una revisión) así como déficits cognitivos asociados a las enfermedades que afectan a esta estructura, incluyendo problemas en la conducta motivada, el procesamiento de la recompensa y el control ejecutivo (O'Callaghan, Bertoux, y Hornberger, 2014).

El estriado se relaciona tanto con aspectos motivacionales como cognitivos. El estriado ventral, particularmente el núcleo accumbens, se ha asociado a aspectos motivacionales (Depue y Collins, 1999) y al procesamiento de recompensa en diferentes fases, incluyendo anticipación pero también evaluación y reactividad (Liu, Hairston, Schrier, y Fan, 2011). Por ejemplo, el estriado ventral se activa durante la anticipación de recompensas monetarias (Costumero, Barrós-Loscertales, Bustamante, Ventura-Campos, Fuentes-Claramonte, y Avila, 2013; Knutson y Cooper, 2005), y durante la presentación de imágenes eróticas (Costumero, Barrós-Loscertales, Bustamante, Ventura-Campos, Fuentes-Claramonte, Rosell-Negre, y cols., 2013). Sin embargo, el estriado ventral también ha mostrado activación ante la anticipación de posibles castigos y ante estímulos inesperados (R. M. Carter, Macinnes, Huettel, y Adcock, 2009; Zink, Pagnoni, Chappelow, Martin-Skurski, y Berns, 2006), por lo que es posible que la función del estriado ventral no se limite al procesamiento de información sobre la recompensa, sino que incluya información sobre la saliencia de los estímulos en general (Bromberg-Martin, Matsumoto, y Hikosaka, 2010).

La implicación del estriado en el control cognitivo ha sido demostrada tanto en estudios con lesiones (Yehene, Meiran, y Soroaker, 2008) como en estudios de

neuroimagen (Monchi, Petrides, Strafella, Worsley, y Doyon, 2006; Rubia y cols., 2006; Zink, Pagnoni, Martin, Dhamala, y Berns, 2003). Parece que el estriado actúa de forma coordinada con regiones de la corteza prefrontal, formando un circuito fronto-estriatal que está implicado en multitud de tareas de control cognitivo, y específicamente en las tareas de cambio y de inhibición (Robbins, 2007). El estriado dorsal, especialmente el núcleo caudado, está involucrado en funciones cognitivas y asociativas dadas sus conexiones con las cortezas asociativas frontales y parietales, mientras que se cree que el putamen está más implicado en el funcionamiento motor y el estriado ventral en aspectos emocionales y motivacionales (O'Callaghan y cols., 2014).

En el caso de la inhibición, la actividad del estriado se asocia a la cancelación de respuestas motoras (Vink y cols., 2005), mientras que muestra un decremento en su actividad cuando se comete un error de inhibición (Chevrier y Schachar, 2010). Además, en trastornos que implican un pobre control de impulsos como el alcoholismo, se encuentra una reducción en la conectividad funcional entre regiones fronto-estriatales durante la tarea de Señal de Stop (Courtney, Ghahremani, y Ray, 2013). En este sentido, se ha propuesto que la inhibición está (al menos en parte) regulada por un circuito fronto-estriatal en el que el estriado recibe inputs de información sobre la señal de Stop desde diferentes partes de la corteza (IFG y pre-SMA) y proyecta hacia el globo pálido para enviar una señal de inhibición que llegaría de nuevo a la corteza a través del tálamo (Jahfari y cols., 2011).

Por otro lado, diferentes estudios de neuroimagen han mostrado actividad del estriado (acompañada por activaciones frontales) durante tareas de cambio (Avila y cols., 2012; Cools, Clark, y Robbins, 2004; Shafritz, Kartheiser, y Belger, 2005). Dado que en el paradigma de Task-switching el cambio de set cognitivo puede ir asociado a un cambio en la respuesta motora, Shafritz y cols. (2005) diseñaron un procedimiento que disociaba ambos componentes, el cambio cognitivo y el cambio motor. Este estudio mostró que, a pesar de las funciones motoras tradicionalmente atribuidas al estriado, éste se activaba en respuesta al cambio cognitivo. En este sentido, al estriado se le ha atribuido un importante papel en la flexibilidad cognitiva que sería clave para las tareas de cambio, puesto que permitiría actualizar las representaciones cognitivas de la tarea (por ejemplo, reglas de respuesta o asociaciones estímulo-respuesta) cuando estuviera disponible nueva información, mediante un mecanismo que posibilitaría que dicha

información accediera a las regiones de control cognitivo de la corteza cerebral (Cools y D'Esposito, 2011). El estriado podría, además, modular también el output de áreas prefrontales sobre otras regiones del cerebro (Cools, 2011). Por ejemplo, se ha visto que la actividad del estriado modula la influencia *top-down* de la corteza prefrontal sobre regiones visuales en una tarea de cambio y procesamiento visual (van Schouwenburg, den Ouden, y Cools, 2010). Estas funciones se llevarían a cabo mediante el sistema de neurotransmisión dopaminérgico. La existencia de conexiones recíprocas entre el estriado y la corteza prefrontal implica que la influencia de una región sobre la otra puede darse en ambos sentidos, de modo que el estriado puede regular el input de información a nivel prefrontal mientras que la corteza puede ejercer un control *top-down* sobre el estriado (Cools, 2011).

La implicación del estriado en funciones motivacionales y cognitivas, así como las múltiples conexiones recíprocas entre el estriado y la corteza señalan a esta región como uno de los centros de integración cognitiva y motivacional. En particular, se ha sugerido que el estriado ventral es un elemento clave al poder integrar la información sobre el valor de incentivo y trasladarla a la energización de la conducta y a la experiencia psicológica de *wanting*, que se asocia con la saliencia de incentivo (en contraposición al *liking*, que se asocia al valor hedónico de la respuesta; Berridge y Robinson, 2003). Consistente con esta idea, la actividad del estriado ventral durante un paradigma de Task-switching se vio modulada por la anticipación de una recompensa, siendo este efecto dependiente de un polimorfismo en el gen DAT1, asociado a la actividad dopaminérgica en el estriado (Aarts y cols., 2010). Más recientemente, un estudio de tomografía por emisión de positrones (PET) mostró una relación entre las diferencias individuales en la síntesis de dopamina en el estriado y el efecto de la recompensa en una tarea de Stroop (Aarts y cols., 2014). Estos resultados no sólo muestran que el estriado está implicado en la interacción cognitivo-motivacional, sino que además sugieren que el mecanismo por el cual esta interacción se lleva a cabo es la neurotransmisión dopaminérgica.

3.4 Sistemas de neurotransmisión: el papel de la dopamina

Las neuronas dopaminérgicas están topográficamente organizadas en pequeños grupos de somas distribuidos por diversas zonas del cerebro que proyectan a otras áreas

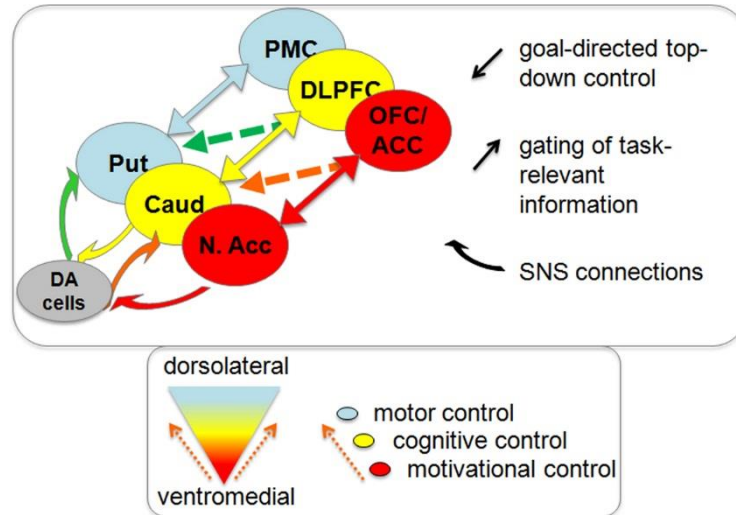
cerebrales formando tractos anatómicos. Se han distinguido hasta siete circuitos dopaminérgicos, de los cuales el sistema que más se ha ligado a las funciones cognitivas ha sido el sistema eferente del mesencéfalo, que proyecta hacia regiones del estriado, la corteza y el sistema límbico. Este sistema se subdivide en diferentes vías, de las cuales tienen especial relevancia la vía mesolímbica y la vía mesocortical. Anatómicamente, la vía mesolímbica se origina en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (VTA, del inglés: *Ventral Tegmental Area*) y proyecta principalmente hacia el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio, el septum, la amígdala y el hipocampo, mientras que la vía mesocortical se origina también en el VTA y proyecta hacia la corteza prefrontal, la corteza cingulada y la corteza perirrinal (Arias-Carrión, Stamelou, Murillo-Rodríguez, Menéndez-González, y Pöppel, 2010), aunque los estudios en primates muestran que en éstos las proyecciones dopaminérgicas a la corteza cerebral son más difusas y se extienden también a zonas parietales (Björklund y Dunnett, 2007). Debido a la superposición anatómica de estas dos vías, se las ha denominado conjuntamente vía mesocorticolímbica (Arias-Carrión y cols., 2010; Wise, 2004), la cual se ha relacionado principalmente con la motivación, el aprendizaje por incentivos y la conducta dirigida a metas (S. D. Iversen y Iversen, 2007). Las características anatómicas y funcionales del sistema dopaminérgico lo sitúan en una posición óptima para regular la interacción cognitivo-motivacional. La dopamina actúa como un neuromodulador, con conexiones a extensas áreas del cerebro, por lo que puede influir en diferentes regiones y redes cerebrales (Braver y cols., 2014).

Numerosos estudios tanto en animales como en humanos apoyan la idea de que la dopamina es fundamental para el procesamiento de la recompensa y la conducta motivada. Por ejemplo, los agonistas dopaminérgicos incrementan la respuesta en el estriado ante recompensas inesperadas (Pessiglione, Seymour, Flandin, Dolan, y Frith, 2006) y ante la anticipación de recompensas (Ye, Hammer, Camara, y Münte, 2011), además de incrementar la elección de recompensas inmediatas en tareas de toma de decisiones (Pine, Shiner, Seymour, y Dolan, 2010). Los estudios en animales han mostrado la implicación de la dopamina en la motivación (especialmente en la motivación apetitiva) y en la conducta dirigida a metas, influyendo particularmente en las conductas de aproximación más que en las conductas consumatorias, que se cree que pueden estar mediadas por otros sistemas de neurotransmisión (Aarts y cols., 2011). Además, como se ha señalado antes, el sistema dopaminérgico está también implicado

en las respuestas a estímulos salientes o relevantes independientemente de su valencia (positiva o negativa) por lo que el papel de la dopamina en la motivación puede ser más amplio y extenderse al procesamiento de estímulos aversivos o novedosos (Bromberg-Martin y cols., 2010).

Por otro lado, las proyecciones dopaminérgicas al estriado y a extensas áreas de la corteza prefrontal y parietal, así como a estructuras límbicas como el hipocampo, hacen de este sistema de neurotransmisión un firme candidato a la regulación de la cognición de alto nivel. Cools (2011) propone que la dopamina influye directamente sobre el control cognitivo y la conducta dirigida a metas mediante la modulación de la actividad prefrontal a través de los receptores D1 y D2, así como del hipocampo (afectando a la memoria) y sobre el estriado dorsomedial (caudado), permitiendo la regulación de la conducta de acuerdo a los objetivos de cada momento. Además, el control dopaminérgico del estriado puede afectar a la actividad cortical mediante la regulación del flujo de información hacia y desde las regiones prefrontales, en relación a áreas corticales posteriores o al propio estriado. Por último, se propone también que el sistema dopaminérgico puede modular la interacción entre diferentes sistemas corticales, por ejemplo, entre regiones ventrales y dorsales de la corteza prefrontal lo cual es muy relevante para la interacción entre procesos cognitivos y motivacionales (Cools, 2011). Las conexiones fronto-estriatales constituyen un punto de partida para esta modulación: las neuronas dopaminérgicas proyectan al estriado, y éste a su vez al córtex mediante una serie de conexiones en espiral (ver Figura 2) que van desde las regiones ventromediales relacionadas con el control motivacional (núcleo accumbens, corteza orbitofrontal y prefrontal medial), pasando por zonas dorsomediales del estriado (caudado) relacionadas con el control cognitivo y conectadas con el DLPFC, hasta las regiones dorsolaterales (putamen, corteza premotora) asociadas al control motor (Aarts y cols., 2011). De este modo la información motivacional puede influir en el procesamiento que tiene lugar en regiones de control cognitivo y que finalmente se traslada a la conducta manifiesta a través del control motor.

Figura 2. Dirección del flujo de información desde áreas ventromediales a áreas dorsolaterales a través de los circuitos fronto-estriatales y su conexión con las células dopaminérgicas del mesencéfalo. SNS: estriato-nigral-estriatal; N. Acc: núcleo accumbens; Caud: caudado; Put: putamen; OFC: córtex orbitofrontal; ACC: córtex cingulado anterior; DLPFC: córtex prefrontal dorsolateral; PMC: córtex premotor. Tomado de Aarts y cols. (2011).



En general, la dopamina se ha implicado en dos aspectos relevantes del control cognitivo: (1) la estabilización de representaciones cognitivas relevantes para la tarea, y (2) la actualización flexible de estas representaciones en respuesta a información nueva (Cools y D'Esposito, 2011). Estas funciones se corresponden con los procesos de mantenimiento (focalización) y cambio relevantes para la regulación de la conducta dirigida a objetivos (ver apartado 2.2.1). Los efectos de las drogas dopaminérgicas sobre estas funciones son opuestos y dependen, además, de los niveles basales de dopamina del individuo. Por ejemplo, la administración de bromocriptina (un agonista dopaminérgico) mejora la ejecución en una tarea de Task-switching en individuos con bajos niveles basales de dopamina (van Holstein y cols., 2011), mientras que la sulpirida (un antagonista dopaminérgico) produce déficits en una tarea similar cuando la información es novedosa (Mehta, Manes, Magnolfi, Sahakian, y Robbins, 2004). En cambio, en este mismo estudio la sulpirida mejoró la ejecución en una tarea de memoria de trabajo que implicaba mantener información familiar. Es decir, cuando los niveles basales de dopamina son bajos, el incremento de actividad dopaminérgica debido a la administración de un agonista incrementa la flexibilidad cognitiva, mientras que un antagonista la reduce, favoreciendo la focalización. Otros estudios han mostrado que niveles basales de dopamina más elevados se asocian con una mejor ejecución en tareas

de cambio cognitivo (Dreisbach y cols., 2005; Müller y cols., 2007; Tharp y Pickering, 2011).

Se ha propuesto que estos efectos aparentemente opuestos en flexibilidad y focalización cognitiva se deben a la modulación dopaminérgica de diferentes regiones cerebrales (Aarts y cols., 2010). La dopamina a nivel estriatal se cree que está relacionada con la flexibilidad cognitiva, cumpliendo el papel de actualizar de manera flexible la representación de los objetivos de la tarea cuando aparece nueva información disponible, permitiendo que las representaciones relevantes para la tarea accedan a la corteza, mientras que la modulación dopaminérgica de la corteza prefrontal permite el mantenimiento estable de dichas representaciones, tal como se muestra en la Figura 2 (Cools y D'Esposito, 2011). De esta forma, niveles elevados de dopamina en el estriado favorecerían una mejora en tareas que requieran flexibilidad (como las tareas de cambio cognitivo) pero podrían conllevar también déficits en la focalización (ya que una flexibilidad excesiva llevaría a un patrón de distractibilidad). En particular, se ha señalado que la dopamina estriatal interviene específicamente en el cambio atencional hacia sets cognitivos o de tarea bien establecidos, semejantes a las conductas sobreaprendidas o de hábito reguladas por el estriado dorsal, que no requieren nuevos aprendizajes o la intervención de la memoria de trabajo (Aarts y cols., 2011). Esta idea se apoya en estudios con pacientes con enfermedad de Parkinson, en los cuales hay una depleción de dopamina en el estriado, y que muestran deterioro en tareas de cambio que mejora con la administración de medicación dopaminérgica. Los efectos de la medicación parecen restringidos a las condiciones de cambio a tareas bien aprendidas, pero no a nuevos sets de respuesta (Cools, Barker, Sahakian, y Robbins, 2001b; Lewis, Slabosz, Robbins, Barker, y Owen, 2005; Slabosz y cols., 2006). En este sentido, Aarts y cols. (2011) proponen que parte de la influencia de la dopamina sobre el control cognitivo puede provenir de la modificación de respuestas condicionadas o hábitos regulados por la dopamina a nivel estriatal, más que de un efecto sobre el procesamiento cognitivo orientado a los objetivos de la conducta. Sin embargo, no se ha definido claramente qué conductas entran en esta categoría, por lo que es necesaria más investigación para determinar cómo dichas respuestas afectan al control cognitivo y la conducta motivada.

Por otro lado, el incremento en los niveles de dopamina a nivel prefrontal favorecería la focalización cognitiva y el mantenimiento estable de las representaciones

mentales relevantes para la tarea, pero podría producir también (en niveles excesivos) una conducta inflexible o perseverativa. Por ejemplo, en los pacientes con enfermedad de Parkinson el deterioro se observa en tareas que requieren flexibilidad, pero no se encuentran déficits (e incluso se observan mejoras) en la focalización cognitiva (Cools y cols., 2001b; Cools, Miyakawa, Sheridan, y D'Esposito, 2010; Hayes y cols., 1998). Estos efectos se reducen o desaparecen cuando se restauran los niveles de dopamina mediante medicación (Cools, Barker, Sahakian, y Robbins, 2001a, 2003). Bajo este punto de vista, una ejecución óptima depende de la interacción y el equilibrio entre la dopamina estriatal y prefrontal de acuerdo a las demandas de flexibilidad y focalización de la tarea (Cools y D'Esposito, 2011; van Schouwenburg, Aarts, y cols., 2010).

La implicación de la dopamina en interacciones cognitivo-motivacionales se ha mostrado en diferentes estudios en humanos. Por ejemplo, Aarts y cols. (2010) combinaron la resonancia magnética con el estudio de datos genéticos en el cual mostraron la relevancia del gen que codifica el transportador de dopamina (DAT1) en una tarea de task-switching con contingencias de recompensa. El gen DAT1 está particularmente ligado a los niveles de dopamina en el estriado, donde la regulación del neurotransmisor depende en mayor medida de la recaptación a través del transportador de dopamina. Sin embargo, el transportador es menos abundante en el córtex prefrontal, donde la regulación de la actividad dopaminérgica depende más de enzimas como la catecol-o-metil-transferasa (COMT, Gogos y cols., 1998; Slifstein y cols., 2008; Tunbridge, Bannerman, Sharp, y Harrison, 2004). El estudio de Aarts y cols. (2010) mostró que aquellos participantes con mayores niveles basales de dopamina en el estriado mejoraban su ejecución en la tarea en los ensayos de cambio en condiciones de recompensa, en mayor medida que los participantes con niveles basales más bajos de dopamina estriatal. Además, la presencia de recompensa llevaba a un incremento en la actividad del estriado que también era mayor en los participantes con mayores niveles de dopamina. Es decir, el efecto de la recompensa durante el control cognitivo se manifestó en una mejora a nivel conductual y un incremento de actividad en el estriado, los cuales se relacionaron con diferencias genéticas en los niveles de dopamina estriatal. En otro estudio que usó el mismo paradigma de task-switching, los pacientes con enfermedad de Parkinson, que mostraban déficits en el cambio cognitivo, fueron capaces de compensar estos déficits cuando se introdujo una recompensa (Aarts y cols., 2011). Es decir, la motivación apetitiva tuvo efectos similares a los de los agonistas

dopaminérgicos, posiblemente porque implica la liberación de dopamina en el estriado (Aarts y cols., 2011). Sin embargo, esta mejora en el cambio cognitivo propiciada por la recompensa se acompañó de un mayor número de errores cuando la tarea no requería cambiar, sino mantener, el mismo set cognitivo (condición de repetición). Así, la mejora observada en cuanto a la flexibilidad cognitiva de los pacientes conllevó también un empeoramiento cuando la tarea requería focalización. Del mismo modo, el afecto positivo también tiene efectos similares a los de la dopamina, mostrando incrementos en la flexibilidad cognitiva pero también mayor distractibilidad (Dreisbach y Goschke, 2004; Dreisbach, 2006). Así, se ha propuesto que los diversos efectos (tanto positivos como negativos) que tiene la motivación apetitiva sobre la ejecución en tareas de control cognitivo están mediados por el sistema dopaminérgico (Aarts y cols., 2014), y su influencia tanto en el estriado como a nivel prefrontal (Aarts y cols., 2011). En resumen, los efectos de la motivación (apetitiva) sobre el control cognitivo parecen estar mediados por la dopamina de una forma compleja, que depende tanto de los niveles basales de dopamina como de las demandas cognitivas de la tarea (flexibilidad vs. focalización) y de las regiones cerebrales implicadas.

3.5 Redes cerebrales para el control cognitivo

Las regiones cerebrales que se proponen como bases para el control cognitivo y la interacción cognitivo-motivacional no funcionan de manera aislada. Como se ha señalado arriba, las regiones prefrontales laterales y mediales y el estriado actúan de forma coordinada para regular el control cognitivo y la conducta dirigida a metas. Pero además, estas regiones forman parte de redes más amplias, de manera que la interacción entre regiones de una misma red (como cambios en la conectividad entre áreas), o entre diferentes redes, puede dar lugar también a interacciones entre procesos cognitivos y motivacionales (Braver y cols., 2014).

Un hallazgo consistente en los estudios de control cognitivo es la actividad de una red fronto-parietal en la que se incluye el DLPFC y la corteza parietal inferior, que se relaciona con el control *top-down* para el procesamiento de estímulos y la selección de respuestas (Corbetta y Shulman, 2002). Esta red está implicada en tareas de inhibición (Stevens, Kiehl, Pearlson, y Calhoun, 2007; Zhang y Li, 2012) y otras tareas cognitivas (Fassbender y cols., 2006). En general, parece que la red fronto-parietal se

asocia con el control ejecutivo y se ha propuesto que actúa en conjunción con otra red conocida como red cíngulo-opercular que agrupa la ínsula anterior (opérculo frontal) a nivel bilateral, el ACC dorsal y zonas anteriores de la corteza prefrontal (Petersen y Posner, 2012). La red cíngulo-opercular muestra también activación en diferentes estudios de control cognitivo (Dambacher y cols., 2013; Stevens, Kiehl, Pearlson, y Calhoun, 2009; Zhang y Li, 2012) aunque se le han dado diferentes nombres atendiendo a sus funciones. Dado que se trata de una red que responde a estímulos relevantes o salientes, se la ha denominado “red de saliencia” o *saliency network* (Seeley y cols., 2007).

Como se puede ver, las regiones que se incluyen en estas redes atencionales o de control ejecutivo corresponden en gran medida a las regiones identificadas arriba como sustratos cerebrales del control cognitivo y las interacciones cognitivo-motivacionales. Se podría argumentar, por tanto, que la observación de actividad común en estas regiones en tareas cognitivas obedece a las diferentes funciones que ejercen durante dichas tareas, más que a la existencia de conectividad entre ellas. Sin embargo, esto es poco probable dado que dichas redes se han identificado también en estudios de actividad cerebral en reposo (*resting-state*) (Seeley y cols., 2007; van den Heuvel y Hulshoff Pol, 2010), lo cual indica que las regiones comprendidas en cada red comparten una conectividad (funcional) intrínseca.

Una de las formas mediante las que la interacción cognitivo-motivacional puede tener lugar es a través de la comunicación entre redes. Pessoa y Engelmann (2010) proponen que esta comunicación tiene lugar mediante tres mecanismos: (1) regiones altamente conectadas, entre las que se encontrarían el ACC y el córtex cíngulo posterior (PCC, del inglés: *posterior cingulate cortex*) que integran información de distintas redes; (2) conexiones entre regiones concretas (directas o indirectas), como las que existen entre el estriado y la corteza prefrontal lateral, que permiten la comunicación entre áreas vinculadas al procesamiento cognitivo y motivacional; y (3) la acción de sistemas de neuromodulación que actúan de manera difusa, como el sistema dopaminérgico descrito arriba.

Pocos estudios han analizado el efecto de las contingencias motivacionales sobre la actividad de las redes atencionales, pero la evidencia disponible indica que la actividad de la red fronto-parietal se ve incrementada por la anticipación de

recompensas, y este efecto es más intenso cuanto más elevada es la Sensibilidad a la Recompensa del individuo (Costumero y cols., 2014). En este mismo estudio se mostró una influencia de la recompensa también sobre la red de activación por defecto (DMN, del inglés: *default-mode network*) y su modulación por las diferencias individuales en el SAC.

Las interacciones entre procesos cognitivos y motivacionales también pueden afectar a la conectividad funcional entre regiones de una misma red o de distintas redes. Por ejemplo, se ha mostrado que la presencia de recompensas de gran magnitud altera la conectividad funcional de regiones en el DLPFC, ACC y estriado con la corteza motora, lo cual conduce a fallos en la ejecución de una tarea motora (T. G. Lee y Grafton, 2015). La conectividad entre el DLPFC y áreas de la corteza prefrontal ventromedial también cambia en situaciones en las que una ejecución correcta requiere actualizar información sobre el valor de recompensa de los estímulos (Rudorf y Hare, 2014). Un estudio reciente ha mostrado que, ante la posibilidad de conseguir una recompensa por una inhibición correcta o un castigo por un error de inhibición, hay cambios en la conectividad funcional entre el IFG derecho y el estriado ventral que se asocian a la probabilidad de inhibir correctamente la respuesta (Behan, Stone, y Garavan, 2015).

En resumen, la interacción entre procesos cognitivos y motivacionales no sólo se refleja en la actividad de regiones concretas del cerebro, sino también en la actividad intrínseca de redes extensas y en la conectividad entre áreas cerebrales.

3.6 Modulación de la actividad cerebral por la Sensibilidad a la Recompensa: estudios de neuroimagen

Las propuestas iniciales sobre los correlatos neurobiológicos de las dimensiones de personalidad de la TSR se basan fundamentalmente en la investigación con animales (J. A. Gray, 1977, 1982). Sin embargo, el desarrollo de las técnicas de neuroimagen está permitiendo también el estudio de las bases neurales del SIC y el SAC en humanos, ya que ofrecen la posibilidad de estudiar *in vivo* las variaciones estructurales y morfológicas, y también funcionales, asociadas con los diferentes rasgos de personalidad.

En el caso del SAC, los correlatos neurobiológicos propuestos por la TSR apuntaban a las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales arriba descritas (Pickering y Gray, 2001). Partiendo de esta base, se ha propuesto que las diferencias individuales en los rasgos ligados al SAC estarían también asociadas a cambios estructurales y funcionales en dichas regiones cerebrales (Avila, Parcet, y Barrós-Loscertales, 2008). En general, se han encontrado diferencias asociadas al SAC tanto a nivel estructural como funcional en regiones del sistema dopaminérgico como el estriado y regiones con una elevada inervación dopaminérgica como la corteza prefrontal. En estos estudios se compara la morfología o la actividad cerebral de grupos con una alta o baja sensibilidad del SAC, o bien se correlacionan las puntuaciones obtenidas en determinadas escalas de personalidad con los datos de neuroimagen, especialmente de resonancia magnética. Mediante estos estudios se han obtenido evidencias que muestran la modulación del SAC sobre la actividad de regiones ligadas a la motivación, la cognición y la interacción entre ambos procesos.

3.6.1 Estudios morfológicos o estructurales

A nivel estructural, el volumen del estriado (concretamente del caudado) se ha asociado al rasgo de Sensibilidad a la Recompensa (Barrós-Loscertales y cols., 2006), de modo que un SAC más sensible implicaba reducciones de volumen en el caudado. Por otro lado, se ha reportado también una reducción en el volumen del estriado en patologías relacionadas con el SAC como el TDAH (Castellanos y cols., 2003; Seidman, Valera, y Makris, 2005) y la adicción a la cocaína (Barrós-Loscertales y cols., 2011). Se han encontrado también correlaciones con la Sensibilidad a la Recompensa a nivel de la corteza somatosensorial en función de la presencia o ausencia de trastornos alimentarios (Moreno-López, Soriano-Mas, Delgado-Rico, Rio-Valle, y Verdejo-García, 2012) y la corteza prefrontal ventromedial en función del sexo (Li y cols., 2014). Otros estudios han mostrado diferencias estructurales en áreas prefrontales ligadas a rasgos de personalidad relacionados a nivel teórico con la Sensibilidad a la Recompensa, como los rasgos descritos por Cloninger de Novelty Seeking (Gardini, Cloninger, y Venneri, 2009; Iidaka y cols., 2006) y Reward Dependence (Iidaka y cols., 2006); así como con el rasgo de Extraversión del Modelo de los Cinco Factores (Costa y

McCrae, 1992), que mostró una correlación negativa con el grosor cortical en regiones prefrontales y en el giro fusiforme (C. I. Wright y cols., 2006).

3.6.2 Estudios de actividad cerebral: recompensa y control cognitivo

A nivel funcional, las diferencias individuales en la sensibilidad del SAC parecen modular la actividad del estriado y de regiones prefrontales como el córtex orbitofrontal en un contexto de anticipación (R. M. Carter y cols., 2009; Costumero, Barrós-Loscertales, Bustamante, Ventura-Campos, Fuentes-Claramonte, y Avila, 2013; Hahn y cols., 2009) y de obtención (Simon y cols., 2010) de recompensas monetarias. En el caso de la anticipación de recompensas, la relación entre la actividad del estriado ventral y la Sensibilidad a la Recompensa parece ser dependiente de diferencias genéticas en el sistema dopaminérgico (Hahn y cols., 2011), lo cual refuerza el vínculo entre el SAC y las vías dopaminérgicas. La Sensibilidad a la Recompensa también se asocia con incrementos de activación en el estriado durante la visualización de imágenes de un reforzador apetitivo natural como la comida (Beaver y cols., 2006) o las imágenes eróticas (Barrós-Loscertales y cols., 2010; Costumero, Barrós-Loscertales, Bustamante, Ventura-Campos, Fuentes-Claramonte, Rosell-Negre, y cols., 2013). Rasgos relacionados con el SAC como Novelty Seeking se han asociado con incrementos de activación en el mesencéfalo ante la presentación de estímulos novedosos (Krebs, Schott, y Düzel, 2009) y con la actividad prefrontal medial ante estímulos emocionales (Berpohl y cols., 2008), pero con reducciones en la actividad del ACC y la ínsula ante estímulos personalmente relevantes para los participantes (Enzi, de Greck, Prösch, Tempelmann, y Northoff, 2009).

Estos efectos también se encuentran a nivel de conectividad: Padmala y Pessoa (2011) mostraron que ante una señal de recompensa se incrementa la conectividad entre regiones de control atencional (el surco intraparietal) y motivacional (núcleo accumbens) y que este incremento correlaciona positivamente con las puntuaciones en la escala BAS-Drive. Por otro lado, los efectos de la recompensa sobre la actividad de la red fronto-parietal también son más elevados en individuos con elevada Sensibilidad a la Recompensa (Costumero y cols., 2014).

Además de los efectos sobre el sistema cerebral de recompensa, también se han encontrado efectos del SAC sobre las regiones comúnmente identificadas como los sustratos cerebrales del control cognitivo y de la interacción cognitivo-motivacional. Esta modulación abre la puerta al estudio de las interacciones entre motivación y cognición desde la perspectiva de las diferencias individuales.

Muchos de los estudios que han analizado el efecto de las diferencias individuales sobre el control cognitivo lo han hecho utilizando tareas de control ejecutivo con contingencias motivacionales (por ejemplo, recompensas monetarias). El patrón general que se encuentra en este tipo de estudios es que la presencia de recompensas incrementa la actividad de regiones cerebrales de control cognitivo, y que este incremento es mayor cuanto mayor es la Sensibilidad a la Recompensa. Por ejemplo, Engelmann y cols. (Engelmann, Damaraju, Padmala, y Pessoa, 2009) utilizaron una tarea de discriminación visual con señales atencionales similares a las utilizadas en tareas de tipo Posner en la que variaba la magnitud y la probabilidad de obtener recompensas monetarias. En general, la ejecución conductual mejoró y la actividad de regiones cerebrales de control cognitivo se incrementó en las condiciones recompensadas. En algunas de estas regiones, incluyendo el ACC, PCC, pre-SMA, FEF (*frontal eye fields*) y la ínsula, este incremento estaba correlacionado positivamente con las puntuaciones en la escala BAS-Drive (Carver y White, 1994). Un patrón similar se encontró en una tarea de memoria de trabajo en la que se alternaban bloques de recompensa (que incluían ensayos en los que había posibilidad de conseguir recompensas y ensayos sin recompensa) y bloques neutros (Jimura y cols., 2010). Particularmente, se observó un incremento de la actividad de la corteza prefrontal lateral derecha de forma sostenida en los bloques de recompensa, además de una mejora a nivel conductual en dichos bloques. En este estudio se calculó una medida de Sensibilidad a la Recompensa para cada participante a partir de las puntuaciones en varias escalas (escala BAS del BIS/BAS, escala de Expectativa de Recompensa del GRAPES, y escala *Promotion goal by reward* del *Regulatory Focus Questionnaire*), la cual se asoció con un mayor incremento en la activación sostenida durante los bloques recompensados en la corteza prefrontal lateral, así como un incremento transitorio de activación al principio de cada ensayo. Los cambios en la dinámica temporal del córtex prefrontal lateral ante la posibilidad de conseguir recompensas se interpretaron como un cambio en el modo de control cognitivo en el marco del modelo DMC (Braver, 2012),

de forma que la condición de recompensa favorecía la adopción de un modo de control proactivo que se asociaba al incremento de actividad sostenida a nivel prefrontal. Este efecto sería más pronunciado en individuos con alta sensibilidad a la recompensa y mediaría la mejora observada a nivel conductual.

También se han encontrado resultados similares con una tarea de Señal de Stop en la que una señal previa a cada ensayo indicaba la posibilidad de conseguir una recompensa monetaria por una buena ejecución en dicho ensayo (Rosell-Negre y cols., 2014). De forma consistente con los estudios anteriores, la ejecución conductual mejoró cuando existía la posibilidad de obtener recompensa. Además, la inhibición de una respuesta bajo condiciones de recompensa se asoció con incrementos de actividad en regiones cerebrales relevantes para la inhibición incluyendo el ACC, la corteza frontal inferior, el putamen y otras regiones frontales y parietales. En la ínsula derecha y el putamen izquierdo este efecto se veía potenciado por las puntuaciones en la escala SR del SPSRQ. Sin embargo, no se encontró una asociación entre las puntuaciones en SR y los cambios a nivel conductual. Por tanto, en general, una mayor sensibilidad a la recompensa parece relacionarse con un efecto más intenso de la recompensa sobre el control cognitivo en términos de cambios en la actividad cerebral.

3.6.3 Estudios de actividad cerebral: control cognitivo en contextos neutros

El patrón de asociaciones entre el SAC y la actividad cerebral en tareas cognitivas sin contingencias motivacionales explícitas es más complejo, y al igual que ocurre a nivel conductual parece ser dependiente de las demandas de la tarea. Gray y Braver (J. R. Gray y Braver, 2002) mostraron una correlación negativa entre las puntuaciones de la escala BAS y la actividad del ACC durante una tarea de memoria de trabajo. Concretamente, se usó una tarea *3-back* con estímulos de dos tipos (palabras y caras) en diferentes condiciones afectivas (apetitiva, aversiva, neutra) inducidas mediante vídeos cortos. La modulación ejercida por la escala BAS sobre el ACC se encontró en las tres condiciones afectivas y se restringió a las regiones más dorsales del ACC, implicadas en el control cognitivo, sin extenderse a las porciones más ventrales que se asocian típicamente con funciones más afectivas. No se encontró una relación entre la Sensibilidad a la Recompensa y la ejecución conductual en la tarea. Sin embargo, un análisis de la relación entre las puntuaciones en la escala BAS y la

ejecución conductual en la tarea *3-back* en una muestra más extensa que la usada en el estudio de RM (N = 129) reveló que una mayor Sensibilidad a la Recompensa se asociaba con mejor ejecución (J. R. Gray y Braver, 2002). La correlación negativa entre las puntuaciones de la escala BAS y la actividad del ACC se replicó en un estudio posterior de los mismos autores empleando una tarea *3-back* que, al igual que en el estudio anterior, utilizaba caras o palabras como estímulos objetivo (J. R. Gray y cols., 2005). En esta tarea se encontró además una correlación negativa entre la escala BAS y la actividad a nivel de la corteza prefrontal lateral y parietal inferior. Dado que no se encontró relación entre la escala BAS y las diferencias individuales en inteligencia o nivel de ejecución, los autores atribuyeron el resultado a una mayor “eficiencia neural” por la cual los participantes con mayor Sensibilidad a la Recompensa requerían menores niveles de activación para alcanzar el mismo nivel de ejecución.

La correlación negativa entre la Sensibilidad a la Recompensa y el ACC se encontró en un estudio posterior con un paradigma de Task-switching (Avila y cols., 2012). En este estudio se utilizó una tarea de cambio atencional en la que los participantes debían responder a un estímulo objetivo de acuerdo a una de dos dimensiones (color o forma), agrupando los ensayos de dos en dos de modo que la dimensión a la que se debía responder en el segundo ensayo de cada par podía ser la misma (condición de repetición) o diferente (condición de cambio) a la que se había atendido en el primero. La tarea a realizar se indicaba con una palabra (“color” o “forma”) que aparecía junto al estímulo objetivo, de manera que la actualización de los objetivos de la tarea ocurría de manera rápida y constante. El cambio atencional se asoció con la actividad del estriado y el IFG derecho. En los ensayos de cambio, las puntuaciones de la escala SR del SPSRQ mostraron, además de la correlación negativa con el ACC, correlaciones positivas con el IFG derecho y el estriado. Sin embargo, tampoco se encontró una asociación entre las puntuaciones en SR y los costes de cambio a pesar de que sí se había encontrado en un estudio conductual previo con el mismo paradigma experimental (Avila y cols., 2003).

Spielberg y cols. (2011) elaboraron una medida de motivación apetitiva compuesta por la escala BAS del BIS/BAS (Carver y White, 1994), la Extraversión del NEO-FFI (McCrae y Costa, 2004) y la escala de Temperamento Positivo del General Temperament Survey (Watson y Clark, 1992) a partir de puntuaciones factoriales obtenidas en un análisis factorial. Esta medida mostró que, durante los ensayos

incongruentes en una tarea Stroop (palabra-color), la motivación apetitiva se asociaba a mayor activación en el DLPFC izquierdo y una menor activación en el córtex orbitofrontal izquierdo. La activación de estas regiones se asoció, a su vez, con una peor ejecución conductual (la actividad del orbitofrontal se asoció con TRs más lentos mientras que el DLPFC se asoció a un mayor número de errores). Usando el mismo procedimiento, los mismos autores encontraron en un estudio posterior que la motivación apetitiva se asociaba además a una mayor conectividad funcional (en ensayos incongruentes de la tarea Stroop) entre el DLPFC izquierdo y el córtex orbitofrontal, así como entre el DLPFC y el putamen (Spielberg y cols., 2012). De hecho, el DLPFC ha mostrado relación con el SAC incluso en ausencia de tarea. En un estudio reciente de actividad cerebral en estado de reposo, Krmpotich y cols. (Krmpotich y cols., 2013) mostraron una correlación positiva entre las puntuaciones en la escala BAS y la actividad del DLPFC izquierdo identificado como parte de la red fronto-parietal izquierda.

3.6.4 Conclusiones

En general, las diferencias individuales en la Sensibilidad a la Recompensa modulan la actividad de regiones cerebrales asociadas con el sistema de recompensa en situaciones en las que se obtiene o se puede obtener recompensa. Sin embargo, también hay una modulación de la actividad asociada al control cognitivo, que parece ser dependiente de las demandas de la tarea, y que afecta a las regiones de los circuitos fronto-estriatales implicados en la regulación de la conducta dirigida a metas. Cuando existen contingencias motivacionales, la activación de regiones de control cognitivo se incrementa, y la magnitud de este incremento está en función de las diferencias individuales en la sensibilidad del SAC.

En tareas de control cognitivo sin contingencias motivacionales hay también un efecto modulador del SAC sobre la actividad cerebral asociada al control cognitivo que implica al ACC, al córtex prefrontal lateral y al estriado. Es decir, el SAC se relaciona con la actividad de regiones de los circuitos dopaminérgicos fronto-estriatales implicados en el control cognitivo. Sin embargo, en este tipo de tareas la relación entre el SAC y la activación cerebral no se da siempre en el mismo sentido. Un resultado que parece darse con relativa consistencia es la asociación entre la Sensibilidad a la

Recompensa y una menor activación del ACC durante el control cognitivo. En cambio, los efectos en la corteza prefrontal lateral son distintos entre tareas, y afectan a subregiones diferentes en cada una. Estos resultados, además, a menudo se obtienen en ausencia de asociación entre el SAC y la conducta, por lo que su interpretación resulta compleja. Dado que los circuitos fronto-estriatales implicados se relacionan con las funciones complementarias de flexibilidad y focalización, del mismo modo que a nivel conductual el SAC se asocia con el desenganche cognitivo y la focalización en respuestas recompensadas o dominantes, es posible que estas discrepancias se deban al tipo de función requerida por la tarea. En este contexto, parece necesario un mayor estudio de los correlatos cerebrales de la Sensibilidad a la Recompensa y su asociación con el control cognitivo para caracterizar el patrón de procesamiento cognitivo asociado al SAC. La técnica de RM funcional ofrece una aproximación correlacional y experimental al estudio de las diferencias individuales y el control cognitivo a nivel cerebral.

Capítulo 2. Marco Experimental

1. Planteamiento de la investigación

La TSR de Gray constituye un marco conceptual para el estudio de los sistemas motivacionales mediante los que se regula la conducta y de cómo las diferencias individuales en dichos sistemas se manifiestan en forma de disposiciones o rasgos de personalidad que influyen en la motivación, la emoción, la cognición y la conducta. Tradicionalmente, los estudios enmarcados en esta teoría se han centrado en la descripción de la conducta a partir de variables motivacionales en procedimientos de aprendizaje, sin embargo, se ha señalado también la importancia de estudiar el papel de los sistemas propuestos por Gray en tareas cognitivas (Avila y Torrubia, 2008). En este sentido, la identificación y funcionamiento de los procesos y sistemas cognitivos ante la presencia de estímulos salientes, así como en condiciones neutras, nos puede servir para comprender y describir mejor el funcionamiento de cada uno de los sistemas propuestos por la teoría de Gray, ya que el cerebro no separa estímulos motivacionales y cognitivos, como se manifiesta en el hecho de que las manipulaciones experimentales que introducen cambios cognitivos y motivacionales tienen efecto en regiones cerebrales similares.

Diversas líneas de investigación han mostrado que las diferencias individuales en el SAC se relacionan con el sistema cerebral de recompensa, el cual implica en gran medida al sistema dopaminérgico (Costumero, Barrós-Loscertales, Bustamante, Ventura-Campos, Fuentes-Claramonte, y Avila, 2013; Costumero, Barrós-Loscertales, Bustamante, Ventura-Campos, Fuentes-Claramonte, Rosell-Negre, y cols., 2013; Hahn y cols., 2009, 2011). Por otro lado, este sistema de neurotransmisión ha mostrado tener también un papel clave en la regulación de los procesos cognitivos y su interacción con la motivación (Aarts y cols., 2011; Cools y D'Esposito, 2011; Cools, 2011; van Schouwenburg, Aarts, y cols., 2010). En este sentido, el papel modulador del SAC sobre la cognición no se limita al procesamiento de la recompensa, sino que ha mostrado también su influencia sobre tareas de control ejecutivo sin contingencias motivacionales, tanto a nivel conductual (Avila y cols., 2003; Avila y Parcet, 1997, 2001) como de actividad cerebral (Avila y cols., 2012; J. R. Gray y Braver, 2002; J. R.

Gray y cols., 2005). Por tanto, estudiar la interacción entre procesos cognitivos y motivacionales desde la perspectiva de las diferencias individuales ayudará a entender mejor dichos procesos, así como sus bases neurobiológicas.

Una de las técnicas que permiten medir y cuantificar la actividad cerebral durante el procesamiento cognitivo es la resonancia magnética funcional (RMf). Se trata de una de las herramientas más utilizadas para el estudio del funcionamiento cerebral gracias a que posee una gran resolución espacial y una buena resolución temporal. Su carácter no invasivo permite el estudio *in vivo* de procesos perceptivos, cognitivos, emocionales y motores en humanos, a diferencia de otras técnicas de neuroimagen más invasivas como la PET o la tomografía por emisión de fotón único (SPECT). La RMf supone una técnica óptima para el estudio de las bases cerebrales de los procesos de control cognitivo y cómo éstos son modulados por las diferencias individuales.

A partir de la literatura sobre la relación entre el SAC y el procesamiento cognitivo, son varias las cuestiones que faltan por esclarecer y que pueden ser abordadas mediante el uso de la RMf como técnica de estudio. En primer lugar, los estudios sobre la influencia del SAC sobre el procesamiento cognitivo en contextos de recompensa son bastante consistentes en relacionar al SAC con un patrón de incremento de actividad en regiones cerebrales relevantes para el control cognitivo. Sin embargo, en tareas sin contingencias motivacionales los resultados son discrepantes. Es necesario estudiar este proceso de una forma sistemática ya que la variabilidad en los paradigmas experimentales y las medidas utilizadas hacen muy difícil la integración de los resultados previos.

A nivel conductual, se ha propuesto que los efectos del SAC en el procesamiento cognitivo dependen de los procesos implicados en la tarea a realizar: el SAC puede favorecer la focalización consciente de la atención en el caso de que exista una conducta recompensada, dominante o dirigida a un objetivo, lo cual puede afectar negativamente a la regulación del comportamiento en el caso de que aparezcan señales contextuales que no son procesadas (Avila y Parcet, 2001; Avila, 2001; Patterson y Newman, 1993). Sin embargo, a partir de la propuesta de Aarts (2011), el SAC también puede favorecer la flexibilidad, facilitando el desenganche cognitivo de la información o la experiencia previa (Avila y cols., 2003; Avila y Parcet, 1997; Pickering y Gray, 2001). Por tanto, una de las cuestiones que surgen es si el uso de paradigmas experimentales con

demandas cognitivas diferentes da lugar a patrones distintos en la asociación entre las diferencias individuales en el SAC y la actividad cerebral asociada a la tarea. Estos efectos dispares pueden subyacer a las discrepancias observadas entre los diferentes estudios previos, dado que los paradigmas experimentales utilizados pueden favorecer un modo de funcionamiento concreto. En los estudios presentados en esta tesis se utilizarán varios paradigmas experimentales con diferentes demandas cognitivas para estudiar la asociación del SAC con la actividad cerebral en cada uno de ellos.

En relación a este punto, la literatura sobre el control cognitivo destaca tres procesos relevantes en el funcionamiento ejecutivo: la memoria de trabajo, el cambio cognitivo y la inhibición (Miyake y cols., 2000). Estos procesos, además, son sensibles a la interacción con factores motivacionales (Aarts y cols., 2010; Jimura y cols., 2010; Rosell-Negre y cols., 2014). Sin embargo, pocos estudios han explorado el efecto de las diferencias individuales en rasgos de personalidad como la sensibilidad a la recompensa (dependientes del funcionamiento del SAC) sobre dichos procesos. Si el SAC tiene un efecto modulador sobre la actividad cerebral asociada al control cognitivo, dicho efecto debería observarse en tareas que impliquen estos procesos, como se ha observado en el caso de la memoria de trabajo (J. R. Gray y Braver, 2002; J. R. Gray y cols., 2005) y en un estudio previo de nuestro laboratorio en el caso del cambio (Avila y cols., 2012).

Así, las demandas de la tarea estudiada pueden tener influencia, por lo que en el presente trabajo se plantea complementar los resultados previos con el uso de un paradigma de cambio de set cognitivo y dos paradigmas diferentes de inhibición de respuesta. Dada la relación de la Sensibilidad a la Recompensa con los procesos de desenganche cognitivo y focalización, es posible que su efecto no dependa del proceso psicológico estudiado sino de la demanda de flexibilidad y focalización por parte de la tarea. Como proponen Aarts y cols. (2011), las funciones de flexibilidad y focalización están mediadas por el sistema dopaminérgico y los circuitos fronto-estriatales involucrados en la interacción cognitivo-motivacional, por lo que la relación entre el SAC y la actividad de dichas regiones podría estar en función de la necesidad de realizar una tarea enfocada a la flexibilidad o a la focalización. Por ello, planteamos un estudio inicial de Task-switching que difiere del de Ávila y cols. (2012) en el tipo de proceso que se favorece: mientras que en el paradigma anterior el cambio era rápido y frecuente indicado por señales explícitas, favoreciendo el desenganche del set cognitivo previo (flexibilidad), en el estudio planteado en esta tesis se presenta una señal

infrecuente que indica cambio o repetición de la tarea previa, favoreciendo más el control arriba-abajo (Forstmann, Brass, Koch, y von Cramon, 2005) asociado al proceso de focalización.

En el caso de la inhibición, se estudiarán los procesos inhibitorios utilizando tareas que enfatizan la flexibilidad o la focalización. En el segundo estudio de la tesis se utilizará una tarea Go/No-go que establece una respuesta dominante y requiere flexibilidad para responder ante estímulos infrecuentes o inhibir la respuesta dada la rápida transición de un ensayo a otro. En el tercer estudio, en cambio, se utilizará una tarea de Señal de Stop, la cual supone una situación de doble tarea (*dual-task*): una tarea primaria o dominante (Go) y una tarea secundaria (Stop). De acuerdo con los resultados conductuales previos, este tipo de tarea favorecerá una focalización en la tarea primaria o dominante (Avila y Parcet, 2001). De este modo esperamos obtener una visión más completa del efecto de las diferencias individuales sobre las regiones cerebrales implicadas en el control cognitivo, así como de la forma en que esta modulación ocurre dependiendo de las demandas cognitivas de la tarea.

En segundo lugar, otra cuestión hace referencia a si el efecto de las diferencias individuales sobre la actividad cerebral se manifiesta en regiones discretas o si la modulación tiene lugar de forma más general, a nivel de redes que agrupan diferentes regiones. Dado que los rasgos de personalidad, como los descritos por la TSR, no suponen determinantes inmediatos de la conducta sino tendencias que predisponen a actuar de determinadas formas en determinados contextos, una de las formas en que esta influencia puede ser ejercida es mediante un efecto global en toda una red cerebral, y no sólo en una estructura concreta (Pickering y Gray, 2001). En este sentido, en la actualidad se distingue entre los conceptos de especialización e integración funcional (Friston, 2002), haciendo referencia a dos niveles de análisis: aquel que trata de determinar qué áreas concretas están implicadas en procesos concretos (especialización), y aquel que tiene como objetivo estudiar cómo estas áreas se conectan y trabajan juntas (integración). Ambos tipos de investigaciones son necesarias si se quiere tener una perspectiva completa del fenómeno de estudio. Sin embargo, la investigación sobre la relación entre el SAC y las redes cerebrales de control cognitivo ha sido muy escaso. En esta tesis se utilizan ambas aproximaciones para estudiar los efectos del SAC sobre el control cognitivo a nivel cerebral. Concretamente, en los dos

primeros estudios se utiliza el enfoque de la especialización funcional, mientras que en el tercero se utiliza la perspectiva de la integración.

Una última cuestión que cabe plantearse es qué relación existe entre los efectos del SAC a nivel cerebral y la conducta. Esta cuestión ha sido difícil de responder ya que los estudios previos que han mostrado una relación entre el SAC y la actividad cerebral durante tareas cognitivas no han encontrado efectos a nivel conductual (Avila y cols., 2012; J. R. Gray y cols., 2005) o éstos han sido limitados (J. R. Gray y Braver, 2002). Una posibilidad es que una alta sensibilidad del SAC determine un patrón de funcionamiento cognitivo que se manifiesta de forma diferencial a nivel de actividad cerebral pero que conduce a resultados similares en cuanto a conducta. Sin embargo, es necesaria más investigación en este aspecto para llegar a una conclusión sólida. Por tanto, en los estudios realizados en esta tesis, además del análisis de la asociación entre la Sensibilidad a la Recompensa y la actividad cerebral, se explora también la relación entre el SAC y la conducta durante la tarea, el posible uso de estrategias, así como el posible papel mediador del SAC en la relación entre cerebro y conducta.

Finalmente, en la realización de los estudios de esta tesis se han tenido en cuenta diversos aspectos metodológicos. En primer lugar, el instrumento para el estudio de la actividad cerebral es la RMf, la cual permitirá observar la actividad cerebral asociada a los paradigmas de control cognitivo aplicados y, mediante análisis de correlación, estudiar cómo el SAC modula esta actividad. En segundo lugar, se ha utilizado la escala de Sensibilidad a la Recompensa (SR) del SPSRQ (Torrubia y cols., 2001) como medida de las diferencias individuales en el rasgo asociado al SAC. Esta escala ha mostrado tener buena consistencia interna y fiabilidad test-retest (Torrubia y cols., 2001), ha sido traducida a 15 idiomas y se ha utilizado ampliamente en investigación para medir las diferencias individuales según el modelo de Gray (Torrubia y cols., 2008). La escala SR muestra un mejor ajuste para la medida de la sensibilidad del SAC de acuerdo con la última revisión de la teoría (Smillie y cols., 2006). Además, ha mostrado tener una buena validez de contenido y correlaciones altas con otras medidas relacionadas con la sensibilidad a la recompensa como NS, RR, Drive, FS y escalas de impulsividad (Caseras y cols., 2003). En resumen, en esta tesis se ha utilizado la RMf para estudiar cómo las diferencias individuales en el SAC modulan la actividad cerebral en tareas de control cognitivo en ausencia de contingencias motivacionales.

2. Objetivos e hipótesis de la investigación

El objetivo general de esta tesis es estudiar la relación entre la sensibilidad del SAC y la actividad cerebral en regiones de control cognitivo sensibles a la interacción con factores motivacionales (particularmente el córtex prefrontal lateral, el ACC y el estriado) en condiciones de cambio atencional e inhibición de respuesta en ausencia de contingencias motivacionales. Los objetivos específicos de la investigación son:

1. Estudiar la relación entre la sensibilidad a la recompensa y la actividad cerebral en respuesta a una señal infrecuente que indica un cambio del set cognitivo durante una tarea de Task-switching.
2. Estudiar la relación entre la sensibilidad a la recompensa, la ejecución conductual y la actividad cerebral durante la inhibición de una respuesta dominante y el procesamiento de estímulos infrecuentes durante una tarea Go/No-go.
3. Estudiar la relación de la sensibilidad a la recompensa, la ejecución conductual y la actividad de las redes cerebrales de control cognitivo y motor durante la inhibición de respuesta y los errores de inhibición durante una tarea de Señal de Stop.

En base a estos objetivos, formulamos las siguientes hipótesis:

1. El cambio cognitivo y la inhibición se asociarán con incrementos en la actividad del IFG, el DLPFC, el ACC y el estriado.
2. Durante el procesamiento de una señal de cambio, la Sensibilidad a la Recompensa modulará la actividad de las regiones implicadas en la tarea: se encontrará una correlación negativa con el IFG, ACC, y DLPFC, y positiva con el estriado.
3. La Sensibilidad a la Recompensa se asociará con un incremento en la actividad del IFG derecho e izquierdo durante la inhibición de respuesta y el procesamiento de estímulos infrecuentes.
4. La ejecución de una respuesta motora implicará la activación de redes motoras mientras que la inhibición de respuesta implicará las redes atencionales (redes fronto-parietales y red cíngulo-opercular).

5. En presencia de una respuesta dominante, la Sensibilidad a la Recompensa se asociará con mayor actividad en las redes motoras y menor actividad en las redes atencionales en respuesta a una señal de inhibición.
6. La Sensibilidad a la Recompensa mediará la asociación entre actividad cerebral y ejecución de la tarea durante el control cognitivo.

Los estudios mediante los que se ponen a prueba estas hipótesis son investigaciones publicadas o enviadas para revisión a revistas internacionales, por lo que están escritos en inglés. A continuación se incluyen los estudios especificados tal y como han sido presentados para su publicación.

Estudio 1

**Reward sensitivity modulates brain activity in the prefrontal cortex, ACC
and striatum during task switching**

Paola Fuentes-Claramonte, César Ávila, Aina Rodríguez-Pujadas, Noelia Ventura-
Campos, Juan C. Bustamante, Víctor Costumero, Patricia Rosell-Negre, and Alfonso
Barrós-Loscertales

PLoS ONE 10(4): e0123073

Author contributions: Conceived and designed the experiments: CA ABL PFC. Performed the experiments: PFC ARP JCB VC PRN. Analyzed the data: PFC ARP NVC. Wrote the paper: PFC CA ABL.

Abstract

Current perspectives on cognitive control acknowledge that individual differences in motivational dispositions may modulate cognitive processes in the absence of reward contingencies. This work aimed to study the relationship between individual differences in Behavioral Activation System (BAS) sensitivity and the neural underpinnings involved in processing a switching cue in a task-switching paradigm. BAS sensitivity was hypothesized to modulate brain activity in frontal regions, ACC and the striatum. Twenty-eight healthy participants underwent fMRI while performing a switching task, which elicited activity in fronto-striatal regions during the processing of the switch cue. BAS sensitivity was negatively associated with activity in the lateral prefrontal cortex, anterior cingulate cortex and the ventral striatum. Combined with previous results, our data indicate that BAS sensitivity modulates the neurocognitive processes involved in task switching in a complex manner depending on task demands. Therefore, individual differences in motivational dispositions may influence cognitive processing in the absence of reward contingencies.

Introduction

Cognitive control can be defined as “the ability to regulate, coordinate and sequence thoughts and actions in accordance with internally maintained behavioral goals” [1]. Current approaches in the study of the interaction between cognitive and motivational processes highlight the importance of taking into account individual differences in affective or motivational factors [1,2]. Two different approaches have been used to investigate this interaction. One consists in comparing the executive tasks performed under rewarded and non-rewarded conditions [3]. The other, which is the strategy employed in this study, investigates how individual differences in reward sensitivity modulate performance in executive tasks.

A recent review has identified the most relevant brain structures involved in the interaction between cognition and motivation, which comprise the striatum, the anterior cingulate cortex (ACC) and the lateral prefrontal cortex [4]. The striatum has been proposed to support a gating mechanism that updates goal representations in the prefrontal cortex [5]. This role is mediated by dopaminergic neurotransmission in that increases in striatal dopamine favor the flexible updating of current task-relevant representations, which results in enhanced cognitive flexibility [6]. The role of the ACC is to evaluate the relative costs and benefits of engaging in effortful, controlled rather than automatic processing [7]. Finally in non-rewarded contexts, lateral PFC activity has been found to reflect the subjective cost associated with exerting cognitive control [4]. So, the role of the lateral PFC is more prominent when control demands of the task are higher. This effect has been proposed to be complexly mediated by dopaminergic neurotransmission [5]. When control demands are high, the increment in dopamine levels in the striatum favors cognitive flexibility, while dopaminergic input in the lateral prefrontal cortex favors cognitive focusing [5,6].

Different personality models, such as those proposed by Gray [8], Depue and Collins [9], Cloninger [10] and Fowles [11], describe a “Behavioral Activation System” (BAS) as a motivational system that underlies individual differences in reward sensitivity, incentive motivation and impulsivity [8,12,13], and it has dopaminergic neurotransmission as its proposed biological basis [8,14]. Individuals with a highly active BAS tend to show more positive affect, are more sensitive to, and more likely to approach, reward, even in the presence of aversive or irrelevant stimuli, than those with a less active BAS [15]. Consequently, individuals with stronger reward sensitivity are more aroused in the presence of cues of reward, tend to more intensely focus on rewarded and goal-directed behaviors and show higher striatal activity in the presence of reward cues [16–18]. However, the influence of BAS on behavior is more complex than its effects on motivational reactivity, and further theoretical developments have moved on to highlight the role that BAS plays in executive functions, such as working memory and task switching, in the absence of reward contingencies [19,20].

What is the relationship between the BAS and cognitive function in the absence of reward contingencies like? According to Aarts et al. [6], appetitive motivation appears to have parallel effects to those of increases in striatal dopamine, that is, the enhancement of cognitive flexibility, which may come, however, at the expense of reduced cognitive focusing (i.e., greater distractibility). This view is consistent with previous behavioral studies which have shown enhanced cognitive flexibility in terms of reduced switch costs [21] and decreased distractor processing [22] in individuals with higher BAS sensitivity during tasks that require high, fast control demands. However, the association between the BAS and cognitive control seems to be more complex. While individuals with stronger reward sensitivity have shown enhanced cognitive flexibility during tasks that require high control demands (see above), some behavioral

studies have also shown better conscious cognitive focusing in other tasks that involve lower control demands [23,24]. A BAS-related trait such as Extraversion has been associated with better task performance in a n-back task, but only under dual task conditions and higher working memory load [25].

In neural terms, a previous study has shown that reward sensitivity is associated with increased activity in the striatum and the right inferior frontal cortex, as well as reduced activity in the ACC during a difficult switch task [19]. It is noteworthy that these differences were found in a context with a high proportion of switch trials (50%) and simultaneous presentation of task-cues and target stimuli, so participants had to quickly and frequently update the response set. Similarly, a previous study has found that sustained activity of the ACC and the lateral prefrontal cortex during the n-back task correlated negatively with BAS scores [20]. In accordance with the classical arousal theory, which explains that extraverts outperform introverts during difficult tasks, the authors proposed a neural efficiency theory that linked the BAS to lower neural activation in target brain areas (i.e., ACC and lateral prefrontal cortex) during cognitive tasks that required sustained control. Thus, while the findings for the ACC seem to be quite consistent, there is a discrepancy regarding the lateral prefrontal cortex. Given that this region seems to be sensitive to the costs of engaging in controlled processing [4], the different association of the BAS and lateral prefrontal cortex in these previous studies might be linked with the different demands of each task. Therefore, the influence of the BAS on behavior and brain activity during cognitive control might be dependent on task demands [6].

The present study was designed to complement our previous results [19]. To this end, we adapted a different task-switching paradigm with a low proportion of switches from Barceló, Periañez, and Nyhus [26]. We used an intermittently-instructed switching

paradigm [27] in which a cue was randomly presented before each series of trials to inform participants if the response rules would be the same as, or would differ from, the preceding series. This design had two advantages: first, switch and repeat cues were presented after a series of trials, which allowed the stabilization of the current task set to thus result in low-frequency task-switching. Previous studies have suggested that this type of paradigm may allow a better observation of the brain activity associated with the switch cue compared with those tasks in which the attentional set has to be frequently changed (50% of trials) [28–31]. Second, the switch and repeat cues were presented before the actual target stimulus and required no motor responses. Therefore, we were able to study the processing of the switch cue and the updating of the attentional set without the potential confounds that involve target encoding and motor responses. Previous behavioral and psychophysiological studies have associated the processing of the switch cue with proactive control and set-switching processes to form a representation of stimulus-response associations in working memory [32–34]. Hence in this work, our aim was to study if individual differences in BAS sensitivity modulate brain activity during the processing of the switch cue in a switching task requiring lower frequency of switches.

Given the above-mentioned antecedents, we have put forward our hypothesis for the task and BAS correlates. According to the proposed role of the striatum in cognitive flexibility, processing the switching cue should elicit striatal activity. Moreover, since the updating of task rules may also involve working memory and task monitoring, we also expect to find lateral prefrontal and ACC activity. Finally, individual differences in the BAS are expected to modulate the activity of these regions. If greater BAS sensitivity implies enhanced cognitive flexibility, we may observe increased striatal activity in high-BAS individuals. On the other hand, we expect to find a negative

association between the BAS and lateral prefrontal cortex and ACC activity, which is consistent with previous accounts of reduced activity in those regions that have associated the BAS with greater neural efficiency [20,35].

Materials and Methods

Ethics statement

Participants provided written informed consent prior to participation in the experiment, and the study was approved by the Universitat Jaume I Ethical Committee.

Participants

Twenty-eight right-handed, healthy undergraduate students (15 females; $M_{\text{age}} = 24.21$, $SD = 4.08$; range: 19–32) participated in this study. All participants had normal or corrected-to-normal vision, and no history of previous or current neurological disease or head trauma with loss of consciousness. None of the participants had an Axis I or Axis II diagnosis. Each participant received a monetary reward for his or her participation (€30).

BAS Assessment

Following the methodology of our previous work [19], participants completed the Sensitivity to Reward (SR) scale from the Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ; [36]) as a measure of BAS sensitivity. This scale was chosen for the good psychometric properties that it has shown in previous studies [37,38]. The SR scale mean score was 9.86 ($SD = 3.95$), which is in accordance with previous reports [36,37]. The scale was normally distributed according to the Shapiro-Wilk test and showed good reliability as measured by Cronbach's alpha ($\alpha = .73$). As the interest of this study lay in the role of individual differences in the BAS on brain activation during task-switching, only the SR measures were considered in our analysis.

Task

A nonlinguistic switching task devised by Barceló et al. [26] was adapted for the fMRI scanner using a slow event-related design based on an intermittently-instructed task-cuing paradigm (see [27] for a description of different task-switching paradigms). Visual stimuli consisted of four equally probable colored shapes (red and blue circles and squares; $p = .225$ each) and two infrequent black shapes (vertical dollar sign and horizontal dollar sign; $p = .05$ each). The interstimulus interval was set at 1,500 ms, and each stimulus lasted 500 ms. Colored shapes acted as response stimuli, whereas black shapes acted as switch or repeat cues.

A trial was defined as a cue and a sequence of response stimuli until the next cue appeared (Fig. 1). To make the presentation of the events of interest (cues) unpredictable, each trial had a varying number of response stimuli (8, 9, 10, 11 or 12) with a mean duration of 14.5 s ($SD = 4.04$). During the scanning session, each participant performed 70 trials distributed into five runs (each consisting of 14 trials lasting 4:05 min).

The participant's task was to sort the four colored shapes according to two classification rules (either color or shape). At the beginning of each run, a written label was presented to inform the participant about the initial response rule. The label *color* informed participants that they had to respond according to the color of the response stimulus; the label *forma* (*shape* in Spanish) informed participants that they had to respond according to the shape of the response stimulus. Depending on the sorting rule, participants responded by pressing a button with their right index finger (red color, circular shape) or right thumb (blue color, square shape) for a total of 370 responses with each finger among the five runs. The appearance of a black cue indicated the start of a new trial. A vertical dollar sign acted as the *switch* cue, indicating a change in the

response rule with respect to the previous trial (e.g., if the previous response rule was color, the participant had to respond according to shape after seeing the vertical dollar sign). A horizontal dollar sign was a *repeat* cue, indicating that the previous response rule had to be maintained in the subsequent trial (see Fig. 1). The cues always made reference to the response rule used in the previous trial, independently of the explicit label presented at the beginning of the run. The speed and accuracy of each behavioral response were registered. Before the scanning session, participants completed a 5-min practice session to ensure they understood the instructions.

In order to avoid inaccurate scoring of task-switching errors at rule transition points (after a black symbol), the response stimuli before and after cues were always a red square or a blue circle. This allowed for unambiguous assignment of motor responses with correct or incorrect classification rules since the button response was unique to the rule. The manual response was counterbalanced for the first and second responses after the cue, and for the response before the cue. To keep perceptual priming effects constant across conditions, we controlled for the sequential probabilities between each pair of stimuli. The global probability of two successive repeat cues was the same as that of two successive switch cues. Likewise, the global probability of a switch cue being followed by a repeat cue equaled the probability of a repeat cue being followed by a switch cue. Finally, there was the same number of trials (35 of each in the five runs) for both cues.

The task was programmed and presented using Presentation software (Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, CA) running in a Microsoft Windows XP operating system. Visual stimuli were displayed inside the scanner using Visuastim goggles (Resonance Technology, Inc., Northridge, CA), stimuli presentation was synchronized with the scanner using a SyncBox (Nordic NeuroLab AS, Bergen,

Norway) and responses were registered with a ResponseGrip (Nordic Neurolab AS, Bergen, Norway) recording device.

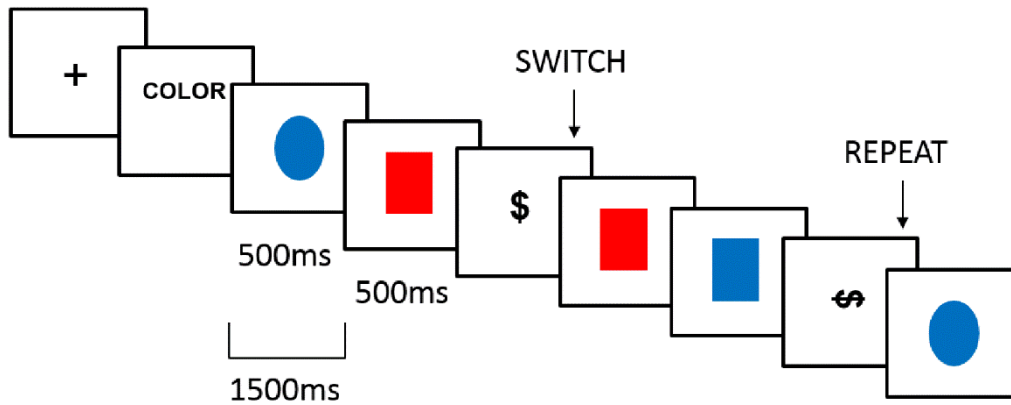


Fig. 1. Switching task. Each run started with a fixation cross followed by a written label indicating the response rule: *color* or *forma* (*shape* in Spanish). Subsequent trials started with a switch cue (vertical dollar sign), which indicated a change in the response rule, or a repeat cue (horizontal dollar sign), which indicated repetition of the response rule. The cue was followed by a variable number (8–12) of response stimuli (blue and red circles and squares). The cue always referred to the response rule of the previous trial, independently of the instructions presented at the beginning of the run.

Behavioral Measures during fMRI Task Performance

The percentage of errors was calculated for each task condition and reaction times (RTs) were estimated only from correct trials. The switch cost was computed as the difference in mean RTs between the first stimuli after the switch and repeat cues. Only the first stimulus after the cue was included in the analyses because first target trials present maximal effects of switch-specific local costs [26,27]. Mean RTs and error rates were subjected to a paired *t* test to analyze the existence of significant differences

between switch and repeat trials. Moreover, we conducted correlation analyses between SR scores and switch costs, error rates and RTs.

FMRI Acquisition

All experimental sessions were performed in a 1.5 T scanner (Siemens Avanto, Erlangen, Germany). Participants lay in the scanner in a supine position and their heads were immobilized with cushions. A BOLD echo-planar imaging (EPI) sequence of 98 volumes per run was used for fMRI (TE = 50 ms, TR = 2500 ms, FOV = 224 × 224 mm, matrix = 64 × 64, voxel size = 3.5 × 3.5 × 4, slice thickness = 3.5 mm, slice gap = 0.5 mm, flip angle = 90°). We acquired 28 interleaved axial slices parallel to the anterior-posterior commissure plane covering the entire brain. Prior to the functional magnetic resonance sequence, a T1-weighted anatomical 3D gradient-echo pulse sequence was acquired (TE = 4.9 ms, TR = 11 ms, FOV = 24 cm, matrix = 256 × 224 × 176, voxel size 1 × 1 × 1, slice thickness = 1 mm).

Image Analysis

Image processing and statistical analyses were carried out using SPM5 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK). Each participant's images were first temporally aligned across the brain volume by slice-timing correction. Then, images were realigned and resliced onto the mean EPI image to correct for head motion. Afterward, the corresponding anatomical (T1-weighted) image was coregistered to the mean EPI image. The functional volumes were normalized (voxels rescaled to 3 mm³) with the normalization parameters obtained after anatomical segmentation within a standard stereotactic space (the T1-weighted template from the Montreal Neurological

Institute). Finally, functional volumes were smoothed using an 8-mm FWHM Gaussian kernel.

Image analyses were performed using a general linear model. In the first-level analysis, the responses to the switch cue and the repeat cue were modeled separately after convolving each event-related unit impulse with a canonical hemodynamic response function and its temporal derivative. Each kind of response stimulus (red circle, blue circle, red square, blue square) was also modeled separately. Realignment parameters were included for each participant as regressors of noninterest. A high-pass filter (128 s) was applied to the functional data to eliminate low-frequency components. Contrast images of the parameter estimates were computed to directly compare both cues (switch cue > repeat cue).

In the second-level random effects analysis, the resulting contrast images of the parameter estimates were used to test the functional main effects of the task and their association with individual differences in reward sensitivity. First, a one-sample *t*-test was run to see which brain regions were more active during the processing of the switch cue compared with the repeat cue. Second, a regression analysis was conducted with SR scores as the regressor of interest. The results are reported with a statistical threshold of $p < .05$, FWE-cluster corrected (voxel-level uncorrected threshold of $p < .001$, minimum cluster size = 30 voxels). Given that reward sensitivity has been previously shown to modulate the BOLD response in the ventral striatum [18], we built an ROI that corresponded to this area as a 6-mm-radius sphere centered at +/-10, 8, -4 (*x, y, z*, MNI coordinates based on [18], [39], and [40]). Then we extracted the first eigenvariate from the one-sample *t*-test for this region and entered it in the correlation analyses with the SR scores.

We also conducted correlation analyses between the brain regions identified in the switch cue > repeat cue contrast and switch costs (in terms of switch vs. non-switch RT and error rates) to explore the association between brain reactivity to the switch cues and the behavioral switch cost associated with the target stimulus. Brain activation was extracted by building 6mm spheres around the task local maxima from which the first eigenvariate for the one-sample t-test was extracted.

Results

Behavioral Performance

Mean RTs, switch costs and error rates are summarized in Table 1. The switch cost analysis revealed that the RT to the first response stimulus after the cue was longer for switch trials than for repeat trials, $t_{(27)} = 5.99, p < .001$. The switch trials also yielded a higher error rate than the repeat trials, $t_{(27)} = 4.05, p < .001$. The correlations between SR scores and switch costs, RTs and error rates (globally and for each condition independently) were all nonsignificant ($p > .1$).

Table 1. Means and Standard Deviations of RTs, Switch Costs and Error Rates

	<i>M (SD)</i>	Correlation with SR Scores (Pearson's <i>r</i>) ^a
RTs (in ms)		
Overall task	400 (49)	.01
Switch trials	483 (103)	.02
Repeat trials	434 (73)	.01
Error rates (in %)		
Overall task	9.79 (5.39)	.10
Switch trials	17.76 (11.67)	-.15
Repeat trials	11.12 (9.59)	.04
Switch costs		
RT (in ms)	49 (43)	.09
Accuracy (in %)	6.63 (8.66)	.19

Note. RT = reaction time.

^a $p > .05$.

Imaging Data

The group-average maps for the task showed greater activation for switch cues than for repeat cues in regions within the frontostriatal network, including the IFG, DLPFC, ACC and bilateral caudate nuclei extending into the left putamen, as well as in

parietal regions and occipital visual areas (see Table 2 and Fig. 2). The opposite contrast showed no regions with significantly greater activation for the repeat condition than for the switch condition. No region's activation during the processing of the switch cue was correlated with the behavioral switch cost either in terms of RT or error rate.

Table 2. Brain Areas Showing Greater Activity for the Switch Condition than the Repeat Condition

Region	BA	Hemisphere	Coordinates (x, y, z)	<i>t</i>	Cluster Size (<i>k</i>)
Striatum		B	0 3 9	8.24	604
			9 3 6	7.70	
			-12 9 0	6.83	
Superior parietal cortex	40	L	-48 -24 39	6.18	367
			-42 -45 33	5.78	
			-48 -33 42	5.52	
Inferior frontal gyrus Inferior frontal gyrus Precentral gyrus	9/45	L	-54 24 21	6.09	117
			-51 15 36	5.08	
			-42 -6 54	4.78	
DLPFC		R	39 36 21	4.14	40
			33 45 24	4.02	
ACC	24/32	R	0 36 18	5.72	173
			0 21 24	5.24	
			6 15 36	4.26	
Occipital area/ Precuneus	30/7/18	B	-3 -69 3	8.47	3356
			3 -60 9	8.27	
			-9 -33 48	7.74	
Occipital area	19	R	42 -81 -6	5.37	124
			42 -81 6	5.04	
			51 -72 -9	4.03	

Coordinates are reported in the Montreal Neurological Institute space. The *t* values refer to the three local maxima within each cluster ($p < .05$ cluster-corrected). BA = Brodmann area; B = both hemispheres; L = left hemisphere; DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex; R = right hemisphere; ACC = anterior cingulate cortex.

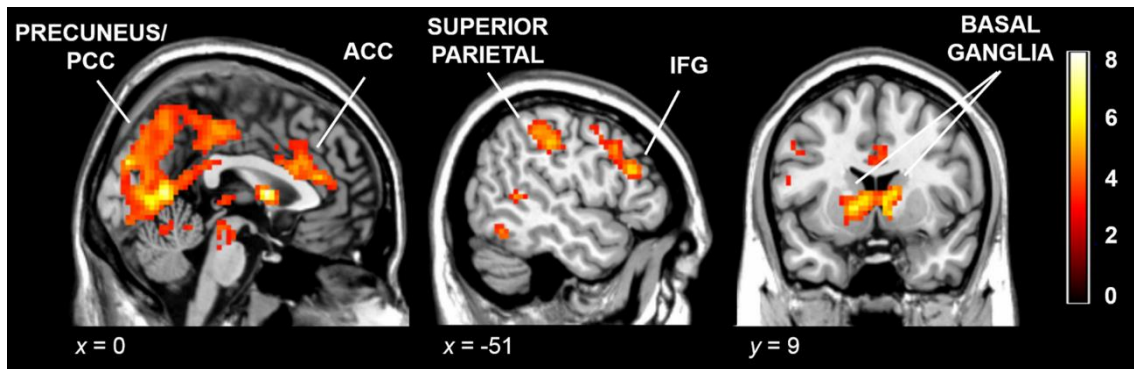


Fig. 2. Whole-brain results. Average activation maps for the Switch > Repeat contrast overlaid on a standard brain ($p < .05$, cluster corrected with an auxiliary uncorrected threshold of $p < .001$). The right side of the image is the right side of the brain. The color bar depicts t values. PCC = posterior cingulate cortex; ACC = anterior cingulate cortex; IFG = inferior frontal gyrus.

The regression analysis revealed a positive correlation between SR scores and brain activity in the switch versus repeat condition in the posterior cingulate cortex (PCC). Negative correlations were found between SR scores and the Switch > Repeat contrast for brain activity in the IFG, DLPFC and ACC, as well as in the inferior parietal cortex and postcentral gyrus (Table 3, Fig. 3). These results did not change significantly when the switch costs in terms of RT or errors were entered as covariates in the regression analysis, separately. In other words, the correlations between brain activity and SR scores were still significant after controlling for the effect of behavioral differences. Therefore, switching between tasks was associated with a RT and accuracy cost but, likely, the length of the foreperiod allowed an advanced reconfiguration which reduced the effects on task execution [34].

The ROI analysis yielded a significant negative correlation between the SR scores and ventral striatal activity while processing the switch cue in the left ventral striatum ($r = -.54$, $p = 0.003$), while the correlation in the right ventral striatum was not

significant ($r = .25, p = .19$). These results remained unchanged, even when controlling for the effect of switch costs.

Table 3. Brain Areas Showing a Correlation between SR Scores and Activation in the Switch > Repeat Contrast

Correlation/Region	BA	Hemisphere	Coordinates (x, y, z)	<i>t</i>	Cluster Size (<i>k</i>)
Positive					
Posterior cingulate cortex	31	L	-9 -51 33	5.41	106
			-6 -45 15	4.21	
			-3 -54 12	3.66	
Negative					
Superior parietal cortex	5	R	21 -48 66	7.27	77
			30 -42 63	5.41	
			18 -42 57	4.34	
Inferior frontal gyrus	46	L	-45 30 12	5.45	30
			ACC	6/32	
			15 24 36	4.80	
			9 33 27	4.29	
Inferior frontal gyrus	45	R	48 42 9	4.62	46
			39 27 15	3.89	
DLPFC	46		30 42 24	3.74	34
			33 30 33	4.35	
			42 27 33	3.85	
Supramarginal gyrus	40	R	57 -30 36	5.37	90
			48 -15 42	4.24	
			48 -12 57	3.63	
Postcentral gyrus	40	L	-36 -33 45	5.24	54
			-33 -24 57	4.33	
			-30 -9 51	3.74	

Coordinates are reported in the Montreal Neurological Institute space. The *t* values refer to the three local maxima within each cluster ($p < .05$ corrected at the cluster level). BA = Brodmann area; L = left hemisphere; R = right hemisphere; ACC = anterior cingulate cortex; DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex.

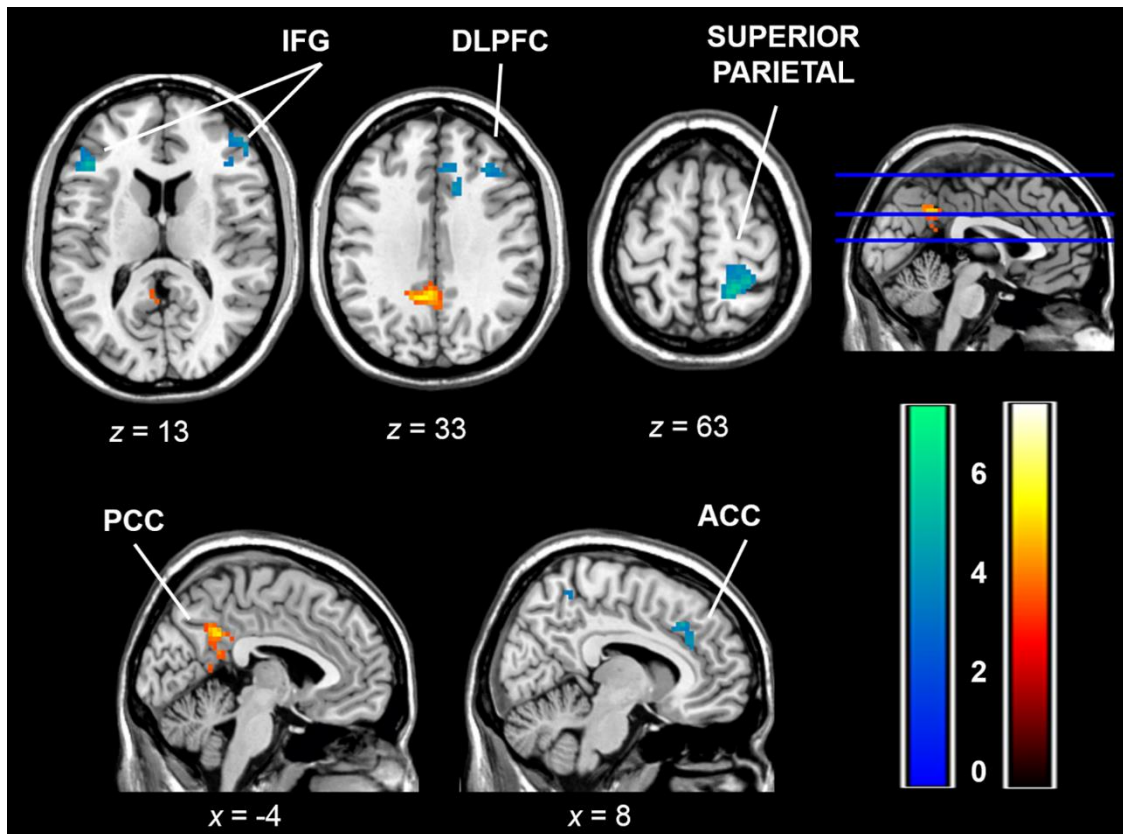


Fig. 3. Regression analysis. Whole-brain correlation maps between brain activity in the Switch > Repeat contrast and SR scores ($p < .05$, cluster corrected with an auxiliary threshold of $p < .001$). Color bars depict negative (blue-green) and positive (red-yellow) t values. The right side of the image is the right side of the brain. PCC = posterior cingulate cortex; ACC = anterior cingulate cortex; IFG: inferior frontal gyrus; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex.

Discussion

This study was designed to investigate the influence of BAS-related individual differences on the brain mechanisms involved in cognitive control. We adapted a switch task for fMRI, which was designed to study control processes after a cue signaling to switch the cognitive set. Presentation of switch cues produced the expected activations in the IFG, DLPFC, ACC, striatum and superior parietal cortex when compared with repeat cues. Crucially, individual differences in reward sensitivity correlated negatively with activity in the ventral striatum, ACC and lateral prefrontal areas involved in task switching.

Processing of the Switch Cue

The switching task used in this study yielded the expected results. The behavioral analyses showed that the magnitude of switch costs and RTs was similar to that of the original task implementation using an ERP paradigm [26]. Switch cue processing involved the activity of fronto-striatal regions, the superior parietal cortex, PCC, occipital cortex and precuneus. All these regions have been commonly identified as neural correlates of task-switching in previous studies [19,41–44]. Unlike these prior studies, in which attentional and response set shifting took place at the same time, the activity that we observed was associated with the presentation of the switch cue as compared with the repeat cue. Moreover, this was observed in a context in which switches took place after a series of trials, which allowed the stabilization of the task set, rather than in a context of rapid and frequent switches. Therefore, it can be associated with the reconfiguration of the stimulus-response associations that take place during cue processing [34]. Note, however, that we cannot fully dissociate the role of these regions during attentional (cue processing) and response (target) switching given

that the cue-target interval remained constant throughout the fMRI paradigm (jittering between cues only). Likewise, the length (2 sec.) and fixed interval preceding the switch and non-switch target stimuli might explain the lack of association between brain activation during the presentation of the switching cue and the switch cost but, as suggested by Meiran [34], it is compatible with the notion of advanced reconfiguration.

Reward Sensitivity and Cognitive Control

Individual differences in SR scores modulated the activation of the cortical and subcortical brain regions, which have been previously related to cognitive control during the presentation of switching cues. The medial prefrontal cortex, including different portions of the ACC, has been consistently reported to be involved in set switching [45–47]. The ACC negatively correlated with SR scores in both our current and previous switching studies [19], which strongly supports BAS modulation of brain activation in the ACC during task switching. This area is involved in the decision of invoking more or less executive resources a cost-benefit analysis of investing more or less attention to the task [7,48]. The lateral prefrontal cortex has been related to set switching and to other cognitive control processes, such as response inhibition or conflict detection [43,45,49]. Both the ACC and lateral prefrontal cortex have been proposed to be jointly involved in switching response rules and in preparing new action sets, presumably by updating information in working memory [50]. Likewise, other regions included in attentional networks, such as the superior parietal cortex and intraparietal sulcus [51,52], also showed a negative correlation with SR scores in the present study. These findings line up with the proposal of the ACC and lateral prefrontal cortex as key structures for the interaction between cognitive and motivational processes [4]. The negative association between the BAS and brain activity in a low-

frequency switching task also coincides with findings from previous reports for working memory [20,35], which were interpreted as evidence of a higher neural efficiency in individuals with stronger BAS sensitivity. Our results are consistent with this interpretation. However, if we also consider the findings in our previous study [19], this association may not hold for the lateral prefrontal cortex with increased control demands. In other words, the need for increased control in a rapid task-switching context may be associated with more striatal and lateral prefrontal activity associated with the BAS. This would facilitate performance in such a paradigm [21], but this pattern may differ when switches are infrequent. Thus this area seems to interact with reward sensitivity as a function of task demands. More studies are required to delineate the relationship between reward sensitivity and lateral frontal activity, and to explore not only different cognitive control processes, but also other factors such as the presence of reward incentives, which seem to elicit increased activity in lateral prefrontal areas in high-SR participants [3].

In accordance with previous studies, which have indicated the involvement of the basal ganglia in task switching [41,53] and its relation to BAS sensitivity [19], we found that reward sensitivity modulated left ventral striatal activity during the processing of the switch cue. In our previous study [19], we found a positive correlation between SR scores and the right caudate during switch trials. In contrast, in the present study the left ventral striatum was correlated negatively with the SR scores. This discrepancy might be partly due to the strong response of the caudate in the current task, which is in line with the role of the striatum in cognitive flexibility [6]. Given that the ventral striatum has been positively associated with reward sensitivity in the presence of reward cues [18], absence of reward contingencies in the present task may have driven the opposite association. However, the present results do not support the association of

BAS sensitivity with increased striatal activity as a mechanism for facilitation of cognitive flexibility. Instead, these findings indicate a generally reduced activity in the fronto-striatal regions involved in task switching in individuals with higher BAS sensitivity. A previous study also showed a similar pattern of reduced fronto-striatal activity in individuals with higher cognitive flexibility [54], which is consistent with the hypothesis of better task switching ability associated with the BAS. However, lack of BAS effects on behavior limits the interpretability of these findings.

We also found a positive correlation between SR scores and activity in the PCC, which was not initially hypothesized. Activity in this region has been reported in task switching [50,55,56]. In particular, the PCC function has been related to dopaminergic neurotransmission [57]. It has also been associated with the so-called default-mode network (DMN), which shows deactivation rather than activation in similar attentional tasks to that employed in the present study [58,59] and has been seen to predict performance in cognitive control tasks [60]. These results suggest the importance of the DMN in behavioral adaptation in goal-directed tasks and its suitable association with BAS sensitivity. In general terms, the present pattern of results shows that higher reward sensitivity is associated with reduced activity of the fronto-striatal brain regions involved in cognitive control. This provides evidence for a modulatory role of the BAS over cognitive processing and the activity of cognitive control brain areas, which may serve as a starting point for future studies to contribute to a better understanding of how this modulation operates.

Previous behavioral studies have indicated that individuals who are more sensitive to reward are faster at responding to switch trials when compared with individuals who are less sensitive to reward under high switching demands [21]. This has been interpreted as faster cognitive disengagement from previously relevant, and

now irrelevant, stimulus attributes in high-SR scorers, which is in line with other cognitive studies of negative priming and latent inhibition [22,61] and would line up with the proposed association between appetitive motivation and cognitive flexibility [6]. However, other studies have shown that the BAS is associated with diminished activation in the ACC, lateral prefrontal cortex and parietal cortex during a working memory task, with no association with behavioral performance [20]. A similar pattern of altered brain activity without behavioral differences has been reported with clinical samples including ADHD and bipolar disorder patients, and substance-dependent individuals [62–67]. Lack of association between SR scores and switch costs in the present task, added to the correlation pattern found in the fMRI analysis, might be indicative of a differential recruitment of brain resources in goal-directed behavior, which nevertheless leads to comparable task performance levels in high- and low-SR scorers. As discussed before, two aspects are noteworthy: the present analyses were restricted to brain activity in response to a cue that did not require any immediate behavioral response, and the length and fixed character of the cue-target interval could have canceled the association between SR and subsequent switch-related behavior, similar to that observed between cue-related brain activation and the behavioral cost. Absence of BAS effects on behavior may limit the scope of our results to cue processing in task switching, which suggests that a pattern of attenuated response in frontal and striatal regions may underlie BAS modulation of switch-cue processing in the absence of reward contingencies. The fact that the results remained unchanged after controlling for the effect of the switch cost suggests that the activation pattern associated with reward sensitivity is independent of the behavioral effects of the task. We kept the foreperiod similar to the study of reference [26] and the switch cost effect remained significant in our study. However, our foreperiod can be considered long

enough [34] to reduce the variability in performance that might have led to SR-related effects. In a future study, challenging foreperiods of shorter duration may clarify the influence of SR on prefrontal activation and the behavioral effects of cognitive set-switching.

Summary and Conclusions

To summarize, the results of the present study indicate that BAS sensitivity is associated with reduced brain activity in the fronto-striatal regions involved in task switching and, generally, in executive function, which are proposed as candidate regions for the interaction between cognitive and motivational processes [4]. This is in accordance with the proposal of greater neural efficiency associated with the BAS under specific task demands [20]. However, our switch task did not include an experimentally induced motivational state (i.e., reward contingencies), which suggests that the interaction between cognition and motivational dispositions is important, even in purely cognitive tasks [19,21]. This interaction may help explain the adoption of different cognitive control strategies under diverse demanding task conditions.

These results also raise the question as to how this interaction between motivation and cognition occurs at the brain molecular level. Previous studies have highlighted the role of striatal and prefrontal dopamine in the interaction between motivational and cognitive control processes [68–71], and Gray [8] proposed the dopaminergic system to be the neural basis of the BAS. Therefore, future studies could explore the links among dopamine, individual differences and cognitive control via genetic imaging or pharmacological manipulations to dissociate the different processes involved in task switching.

References

1. Braver TS. The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends Cogn Sci*. 2012 Feb;16(2):106–13.
2. Pessoa L. How do emotion and motivation direct executive control? *Trends Cogn Sci*. 2009 Apr;13(4):160–6.
3. Jimura K, Locke HS, Braver TS. Prefrontal cortex mediation of cognitive enhancement in rewarding motivational contexts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 May 11;107(19):8871–6.
4. Braver TS, Krug MK, Chiew KS, Kool W, Westbrook JA, Clement NJ, et al. Mechanisms of motivation-cognition interaction: challenges and opportunities. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2014 Jun;14(2):443–72.
5. Cools R, D'Esposito M. Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry*. 2011 Jun 15;69(12):e113–25.
6. Aarts E, van Holstein M, Cools R. Striatal Dopamine and the Interface between Motivation and Cognition. *Front Psychol*. 2011;2(July):163.
7. Shenhav A, Botvinick MM, Cohen JD. The expected value of control: an integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron*. 2013 Jul 24;79(2):217–40.
8. Gray JA. The neuropsychology of emotion and personality. In: Gray JA, editor. *The psychology of fear and stress*. University of Cambridge Press; 1987. p. 241–71.
9. Depue RA, Collins PF. Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behav Brain Sci*. 1999;22(3):491–517; discussion 518–69.
10. Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev*. 1986;4(3):167–226.
11. Fowles DC. The three arousal model: implications of gray's two-factor learning theory for heart rate, electrodermal activity, and psychopathy. *Psychophysiology*. 1980;17(2):87–104.
12. Carver CS, White TL. Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *J Pers Soc Psychol*. 1994;67(2):319–33.
13. Gable SL, Reis HT, Elliot AJ. Behavioral activation and inhibition in everyday life. *J Pers Soc Psychol*. 2000;78(6):1135–49.

14. Gray JA, McNaughton N. *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System*. Oxford: Oxford University Press; 2000.
15. Avila C, Parcet MA, Barrós-Loscertales A. A cognitive neuroscience approach to individual differences in sensitivity to reward. *Neurotox Res*. 2008 Oct;14(2-3):191–203.
16. Avila C. Distinguishing BIS-mediated and BAS-mediated disinhibition mechanisms: a comparison of disinhibition models of Gray (1981, 1987) and of Patterson and Newman (1993). *J Pers Soc Psychol*. 2001 Mar;80(2):311–24.
17. Patterson CM, Kosson DS, Newman JP. Reaction to punishment, reflectivity, and passive avoidance learning in extraverts. *J Pers Soc Psychol*. 1987 Mar;52(3):565–75.
18. Costumero V, Barrós-Loscertales A, Bustamante JC, Ventura-Campos N, Fuentes-Claramonte P, Ávila C. Reward sensitivity modulates connectivity among reward brain areas during processing of anticipatory reward cues. *Eur J Neurosci*. 2013 Aug;38(3):2399–407.
19. Avila C, Garbin G, Sanjuán-Tomás A, Forn C, Barrós-Loscertales A, Bustamante JC, et al. Frontostriatal response to set switching is moderated by reward sensitivity. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2012 Jul 6;7(4):423–30.
20. Gray JR, Burgess GC, Schaefer A, Yarkoni T, Larsen RJ, Braver TS. Affective personality differences in neural processing efficiency confirmed using fMRI. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2005 Jun;5(2):182–90.
21. Avila C, Barrós-Loscertales A, Ortet G, Parcet MA, Ibáñez MI. Set-shifting and sensitivity to reward: A possible dopamine mechanism for explaining disinhibitory disorders. *Cogn Emot*. 2003 Nov;17(6):951–9.
22. Avila C, Parcet MA. Impulsivity and anxiety differences in cognitive inhibition. *Pers Individ Dif*. 1997;23(6):1055–64.
23. Avila C. Facilitation and inhibition of visual orienting as a function of personality. *Pers Individ Dif*. 1995;18(4):503–9.
24. Avila C, Parcet MA. Individual differences in reward sensitivity and attentional focus. *Pers Individ Dif*. 2002;33:979–96.
25. Lieberman MD, Rosenthal R. Why Introverts Can't Always Tell Who Likes Them: Multitasking and Nonverbal Decoding. *J Pers Soc Psychol*. 2001;80(2):294–310.
26. Barceló F, Periáñez JA, Nyhus E. An information theoretical approach to task-switching: evidence from cognitive brain potentials in humans. *Front Hum Neurosci*. 2008;1(March):13.

27. Monsell S. Task switching. *Trends Cogn Sci.* 2003 Mar;7(3):134–40.
28. Brass M, von Cramon DY. Decomposing Components of Task Preparation with Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Cogn Neurosci.* 2004;16(4):609–20.
29. Gruber O, Karch S, Schlueter EK, Falkai P, Goschke T. Neural mechanisms of advance preparation in task switching. *Neuroimage.* 2006 Jun;31(2):887–95.
30. Ruge H, Braver TS, Meiran N. Attention, intention, and strategy in preparatory control. *Neuropsychologia.* 2009 Jun;47(7):1670–85.
31. De Baene W, Brass M. Switch probability context (in)sensitivity within the cognitive control network. *Neuroimage.* 2013 Aug 15;77:207–14.
32. Grange JA, Houghton G. Cue-switch costs in task-switching: cue priming or control processes? *Psychol Res.* 2010 Sep;74(5):481–90.
33. Jost K, Mayr U, Rosler F. Is task switching nothing but cue priming? Evidence from ERPs. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2008 Mar 1;8(1):74–84.
34. Meiran N. Reconfiguration of processing mode prior to task performance. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 1996;22(6):1423–42.
35. Gray JR, Braver TS. Personality predicts working-memory-related activation in the caudal anterior cingulate cortex. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2002 Mar;2(1):64–75.
36. Torrubia R, Avila C, Moltó J, Caseras X. The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ) as a measure of Gray's anxiety and impulsivity dimensions. *Pers Individ Dif.* 2001 Oct 15;31(6):837–62.
37. Caseras X, Avila C, Torrubia R. The measurement of individual differences in Behavioural Inhibition and Behavioural Activation Systems: a comparison of personality scales. *Pers Individ Dif.* 2003 Apr;34(6):999–1013.
38. Torrubia R, Avila C, Caseras X. Reinforcement Sensitivity Scales. In: Corr PJ, editor. *The Reinforcement Sensitivity Theory of Personality.* Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
39. Barrós-Loscertales A, Meseguer V, Sanjuán-Tomás A, Belloch V, Parcet MA, Torrubia R, et al. Striatum gray matter reduction in males with an overactive behavioral activation system. *Eur J Neurosci.* 2006 Oct;24(7):2071–4.
40. Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW. Defining the Neural Mechanisms of Probabilistic Reversal Learning Using Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Neurosci.* 2002;22(11):4563–7.
41. Cools R, Clark L, Robbins TW. Differential responses in human striatum and prefrontal cortex to changes in object and rule relevance. *J Neurosci.* 2004 Feb 4;24(5):1129–35.

42. Crone EA, Wendelken C, Donohue SE, Bunge SA. Neural evidence for dissociable components of task-switching. *Cereb cortex*. 2006 Apr;16(4):475–86.
43. Gu B-M, Park J-Y, Kang D-H, Lee SJ, Yoo SY, Jo HJ, et al. Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. *Brain*. 2008 Jan;131(Pt 1):155–64.
44. Yehene E, Meiran N, Soroker N. Basal ganglia play a unique role in task switching within the frontal-subcortical circuits: evidence from patients with focal lesions. *J Cogn Neurosci*. 2008 Jun;20(6):1079–93.
45. Liston C, Matalon S, Hare TA, Davidson MC, Casey B. Anterior cingulate and posterior parietal cortices are sensitive to dissociable forms of conflict in a task-switching paradigm. *Neuron*. 2006 May 18;50(4):643–53.
46. Wager TD, Jonides J, Reading S. Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *Neuroimage*. 2004 Aug;22(4):1679–93.
47. Woodward TS, Ruff CC, Ngan ETC. Short- and long-term changes in anterior cingulate activation during resolution of task-set competition. *Brain Res*. 2006 Jan 12;1068(1):161–9.
48. Kool W, Botvinick M. A labor/leisure tradeoff in cognitive control. *J Exp Psychol Gen*. 2014 Feb;143(1):131–41.
49. Hedden T, Gabrieli JDE. Shared and selective neural correlates of inhibition, facilitation, and shifting processes during executive control. *Neuroimage*. 2010 May 15;51(1):421–31.
50. Hakun JG, Ravizza SM. Cognitive control: preparation of task switching components. *Brain Res*. 2012 Apr 27;1451:53–64.
51. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 2007 Feb 28;27(9):2349–56.
52. Vincent JL, Kahn I, Snyder AZ, Raichle ME, Buckner RL. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2008 Dec;100(6):3328–42.
53. Kenner NM, Mumford JA, Hommer RE, Skup M, Leibenluft E, Poldrack RA. Inhibitory motor control in response stopping and response switching. *J Neurosci*. 2010 Jun 23;30(25):8512–8.
54. Armbruster DJN, Ueltzhöffer K, Basten U, Fiebach CJ. Prefrontal cortical mechanisms underlying individual differences in cognitive flexibility and stability. *J Cogn Neurosci*. 2012 Dec;24(12):2385–99.

55. Dosenbach NUF, Visscher KM, Palmer ED, Miezin FM, Wenger KK, Kang HC, et al. A core system for the implementation of task sets. *Neuron*. 2006 Jun 1;50(5):799–812.
56. Kim C, Johnson NF, Gold BT. Common and distinct neural mechanisms of attentional switching and response conflict. *Brain Res*. 2012 Jun 28;1–11.
57. Matuskey D, Luo X, Zhang S, Morgan PT, Abdelghany O, Malison RT, et al. Methylphenidate remediates error-preceding activation of the default mode brain regions in cocaine-addicted individuals. *Psychiatry Res*. 2013 Nov 30;214(2):116–21.
58. Toro R, Fox PT, Paus T. Functional coactivation map of the human brain. *Cereb Cortex*. 2008 Nov;18(11):2553–9.
59. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jul 5;102(27):9673–8.
60. Congdon E, Mumford JA, Cohen JR, Galvan A, Aron AR, Xue G, et al. Engagement of large-scale networks is related to individual differences in inhibitory control. *Neuroimage*. 2010 Nov 1;53(2):653–63.
61. Pickering AD, Gray JA. The neuroscience of personality. In: Pervin L, John O, editors. *Handbook of Personality*. New York: Guilford Press; 1999. p. 277–99.
62. De Ruiter MB, Oosterlaan J, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE. Similar hyporesponsiveness of the dorsomedial prefrontal cortex in problem gamblers and heavy smokers during an inhibitory control task. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Feb 1;121(1-2):81–9.
63. Rubia K, Halari R, Christakou A, Taylor E. Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009 Jul 12;364(1525):1919–31.
64. Cubillo A, Halari R, Ecker C, Giampietro V, Taylor E, Rubia K. Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching. *J Psychiatr Res*. 2010 Jul;44(10):629–39.
65. Cubillo A, Smith AB, Barrett N, Giampietro V, Brammer MJ, Simmons A, et al. Shared and drug-specific effects of atomoxetine and methylphenidate on inhibitory brain dysfunction in medication-naive ADHD boys. *Cereb Cortex*. 2014 Jan;24(1):174–85.
66. Hajek T, Alda M, Hajek E, Ivanoff J. Functional neuroanatomy of response inhibition in bipolar disorders--combined voxel based and cognitive performance meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2013 Dec;47(12):1955–66.

67. Luijten M, Machielsen MWJ, Veltman DJ, Hester RL, de Haan L, Franken IHA. Systematic review of ERP and fMRI studies investigating inhibitory control and error processing in people with substance dependence and behavioural addictions. *J Psychiatry Neurosci*. 2014 May;39(3):149–69.
68. Aarts E, Roelofs A, Franke B, Rijpkema M, Fernández G, Helmich RC, et al. Striatal Dopamine Mediates the Interface between Motivational and Cognitive Control in Humans: Evidence from Genetic Imaging. *Neuropsychopharmacology*. 2010 May 12;35:1943–51.
69. Adcock RA, Thangavel A, Whitfield-Gabrieli S, Knutson B, Gabrieli JDE. Reward-motivated learning: mesolimbic activation precedes memory formation. *Neuron*. 2006;50(3):507–17.
70. Van Holstein M, Aarts E, van der Schaaf ME, Geurts DEM, Verkes RJ, Franke B, et al. Human cognitive flexibility depends on dopamine D2 receptor signaling. *Psychopharmacology*. 2011 Dec;218(3):567–78.
71. Wittmann BC, Schott BH, Guderian S, Frey JU, Heinze H-J, Düzel E. Reward-related FMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. *Neuron*. 2005 Feb 3;45(3):459–67.

Estudio 2

Brain-behavior correlations in the Go/No-go task: the role of reward sensitivity and performance variability

Paola Fuentes-Claramonte, César Ávila, Aina Rodríguez-Pujadas, Víctor Costumero,
Noelia Ventura-Campos, Juan Carlos Bustamante, Patricia Rosell-Negre, Alfonso
Barrós-Loscertales

En revisión

Author contributions: Conceived and designed the experiments: CA ABL PFC. Performed the experiments: PFC ARP VC JCB PRN. Analyzed the data: PFC ARP VC NVC. Wrote the paper: PFC CA ABL.

Abstract

Reward sensitivity is proposed to produce behavioral deficits and to modulate brain activity in the prefrontal cortex during response inhibition tasks. However, few studies have studied the interaction among this motivational disposition, performance and neural activity. Participants (N=60) underwent fMRI while performing a Go/No-go task with Frequent-go (77.5%), Infrequent-go (11.25%) and No-go (11.25%) stimuli. Task-associated activity was found in inhibition-related brain regions, with different activity patterns for the right and left inferior frontal gyri (IFG): right IFG was involved in processing No-go stimuli, while left IFG responded to all infrequent stimuli. Reward sensitivity correlated with omission errors in Go trials and greater reaction time (RT) variability, and with increased activity in right and left IFG for No-go and Infrequent-go stimuli, respectively. Left IFG activity was associated with RT variability, with reward sensitivity mediating this association. These results suggest a modulatory role for reward sensitivity on behavior and brain activity.

Keywords: Executive function, fMRI, Individual differences, Prefrontal cortex, Response inhibition

Introduction

Research of individual differences has become increasingly important in the cognitive neuroscience of executive control. Investigating and exploring individual differences has been a standard research tradition within psychology (Underwood, 1975), but has only recently become more strongly emphasized in cognitive neuroscience. The study of individual differences in cognitive neuroscience is complex because it requires the control of performance differences during task completion given their influence on the interpretation of brain-related variables (e.g., evoked potentials, hemodynamic changes). The trend is especially prominent in studies of executive functions, such as inhibitory control, because individual differences influence engagement in risky activities (approach) or elusion (avoidance) of social situations, which are typically related to behavioral paradigms such as the Go/No-go task. Inhibitory control is posited as one of the functions that involves the prefrontal cortex and, although the inferior frontal cortex (IFC) is suggested to be a critical area for this function, particularly the right inferior frontal gyrus (IFG), its role is controversial (see Aron, Robbins, & Poldrack, 2014b, and Swick & Chatham, 2014, for a discussion). Therefore, knowledge of cognitive and brain functions will make full use of an approach that considers individual differences and behavioral performance (Braver, Cole, & Yarkoni, 2010). The present study will use this approach to investigate the modulatory role of individual differences in reward sensitivity on inhibitory control at the behavioral and brain levels.

The inferior frontal cortex is a relevant brain region for cognitive control processes, particularly those involving inhibition and switching. Neuroimaging and lesion studies have demonstrated a prominent role for the IFG and the adjacent anterior insula in response inhibition tasks (Aron, Fletcher, Bullmore, Sahakian, & Robbins, 2003; Aron & Poldrack, 2006; Boehler, Appelbaum, Krebs, Hopf, & Woldorff, 2010; Boehler,

Schevernels, Hopf, Stoppel, & Krebs, 2014; Kelly et al., 2004; Liddle, Kiehl, & Smith, 2001; Steele et al., 2013), especially in the right hemisphere (Fassbender et al., 2006; Garavan, Ross, & Stein, 1999). Right IFG activity is sensitive to several factors, such as saliency (Hampshire, Chamberlain, Monti, Duncan, & Owen, 2010), attentional load (Dodds, Morein-Zamir, & Robbins, 2011; Hampshire, Thompson, Duncan, & Owen, 2009), and stimulus frequency (Chikazoe et al., 2009). In this sense, the Go/No-go task designed by Chikazoe et al. (2009) is particularly interesting as it includes a frequent and an infrequent go stimulus that is as frequent as the no-go stimulus to, therefore, allow separate analyses of the inhibition and stimulus frequency effects, which can be potentially confounding as no-go and infrequent-go stimuli are novel and consequently salient during the task. This study showed that different right IFG subregions play distinct roles during cognitive control. A recent study has also shown that the right IFG and the anterior insula play an important role in processing relevant stimuli in cognitive control tasks, including tasks with and without inhibitory demands (Erika-Florence, Leech, & Hampshire, 2014). Accordingly, it has been suggested the IFG is not only involved in inhibitory processes, but also in maintaining task-relevant information, like representations of the different S-R mappings involved in the task (see Swick & Chatham, 2014). Other studies have also revealed that the left IFG plays a key role in the inhibition of dominant responses (Swick, Ashley, & Turken, 2008). The inhibition impairment of patients with left IFG lesions may, however, follow a different pattern to that of patients with right IFG lesions (Aron, Robbins, & Poldrack, 2014a). The left IFG is especially relevant when the percentage of No-go signals is low and its role has been related to the semantic representation of task rules (Aron et al., 2014b). Others have associated the left IFG with the efficiency of the inhibition process rather than with inhibition itself (Hirose et al., 2012). So, although both regions seem to participate in

response inhibition tasks, the specific role of the left and right IFG in the inhibition process remains controversial. The current work focuses on the role of the bilateral IFG in a Go/No-go task adapted from Chikazoe et al. (2009), in which we separately study the effects of stimulus frequency and response inhibition, and how individual differences in reward sensitivity and behavior are related to activity in this region.

The effects of reward sensitivity on behavior were initially proposed in the context of appetitive and aversive learning (Patterson & Newman, 1993; Pickering & Gray, 2001), but its influence may extend to more general processing of goal-directed behavior when reward contingencies are absent (Avila, Parcet, & Barrós-Loscertales, 2008; Newman & Lorenz, 2003; Pickering & Gray, 2001). Along these lines, previous reports have tested this possibility and obtained a complex pattern of results. Basically, these studies have shown that individual differences in reward sensitivity are associated with better performance in fast tasks that require continuously changing rules (Avila, Barrós-Loscertales, Ortet, Parcet, & Ibáñez, 2003; Avila & Parcet, 1997) and increased conscious overfocusing of attention on dominant stimuli or response sets when cues bias cognition toward a specific task rule (Avila, 1995; Avila & Parcet, 2001, 2002). Accordingly, reward sensitivity may enhance cognitive flexibility or cognitive focusing depending on the task demands. This view is supported by the opposite effects of appetitive motivation and increased dopamine function on the brain, which favor cognitive flexibility at the cost of reducing cognitive focusing and increasing distractibility, or vice versa, depending on the task demands and the associated neural systems (Aarts, van Holstein, & Cools, 2011). Therefore, reward sensitivity may modulate brain function depending on the task at hand and its neural substrates by either enhancing or impairing task performance. For example, reward sensitivity has been

linked with disinhibited behavior, and an association with poorer response inhibition in a Stop-signal task has been shown (Avila & Parcet, 2001).

At the brain activity level, a previous study on cognitive control has revealed that the right IFG is activated during task switching and that this effect is more prominent in individuals with higher reward sensitivity (Avila et al., 2012). The task involved rapidly updating S-R mappings to respond to target stimuli, and the positive association between reward sensitivity and IFG activity was found in the trials that involved flexibly updating the task rules during task switching. Consistently with the findings of similar IFG involvement (especially in the right hemisphere) in inhibitory and switching tasks (Erika-Florence et al., 2014; Robbins, 2007), the task used herein has been previously reported to elicit IFG activation (Chikazoe et al., 2009; Hirose et al., 2012). Similarly to that described in Avila et al. (2012), it also involves rapid responding to target stimuli and rapid updating of task-relevant information when unexpected stimuli appear. Since the No-go and the Infrequent-go stimuli involve a change in the main ongoing task and pose increased cognitive demands, we expected to observe activity in the IFG in these trials with a modulatory effect of reward sensitivity on the region. In particular, we hypothesized: (1) greater IFG activations directly associated with reward sensitivity, associated with inhibition and frequency effects in the paradigm designed by Chikazoe et al. (2009), in agreement with previous neuroimaging results that involved similar task demands (Avila et al., 2012); (2) an inhibition deficit in Go/No-Go performance associated with reward sensitivity in accordance with previous behavioral results (Avila & Parcet, 2001). Likewise, we took task performance into account to better interpret the modulation of individual differences on brain activation.

Materials and Methods

Participants

Sixty-two (27 females) healthy, right-handed participants took part in this study. All the participants had normal or corrected-to-normal vision, and no history of previous or current neurological disease or traumatism with loss of consciousness. Exclusion criteria included any Axis I or Axis II diagnosis or a score below the 10th percentile in the Raven's Standard Progressive Matrices (Raven, Raven, Court, & Seisdedos Cubero, 2000), administered prior to the scanning session. Two participants were excluded from the analyses due to poor task performance (less than two correct inhibitions in any run of the task, which yielded an insufficient number of estimations to perform the imaging analysis). The final sample consisted of 60 participants (25 females), ages range of 18-29 (mean age=21.53, SD=2.30). The excluded participants did not enter any behavioral or fMRI analyses.

All the participants provided written informed consent prior to the experimental session. The study was approved by the Universitat Jaume I Ethical Committee. Each participant received a monetary reward for his/her participation (€30), irrespectively of task performance.

Reward sensitivity assessment

All the participants completed the Sensitivity to Reward scale from the Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ, Torrubia, Avila, Moltó, & Caseras, 2001) as a measure of reward sensitivity. The mean score on the Sensitivity to Reward (SR) scale was 11.10 (range=1-22; SD=4.74).

Go/No-Go task

Participants performed a Go/No-go task adapted from Chikazoe et al. (2009) while undergoing fMRI scanning. Visual stimuli consisted of colored circles, where color indicated trial type: Frequent-go (gray), Infrequent-go (blue) and No-go (yellow). In the Frequent-go and Infrequent-go trials, participants were required to respond to the visual stimuli as quickly as possible with a button press, whereas they were instructed not to respond to the visual stimuli in the No-go trials. Each colored circle was presented for 400 ms, followed by a 400-ms inter-trial interval. The task consisted in eight runs of identical duration (2:24 minutes), which gave a total of 1280 trials, of which 992 (77.5%) were Frequent-go trials. The infrequent-go and No-go trials were equally frequent with 144 trials (11.25%) each. Reaction times and accuracy scores were recorded during the fMRI session. A correct response in the Go trials was defined as a button press during the 800-ms window after the Go stimulus onset, while a correct response in the No-go trials was defined as the absence of a motor response after the presentation of the No-go stimulus. A short (1-run) practice session was administered prior to scanning to help the participants to become familiar with the task.

Stimuli were presented on a Windows XP computer using the Presentation software (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA, USA). Responses were made with the MRI-compatible response device Response-grip (Nordic Neurolab AS, Bergen, Norway) and stimuli were presented in the scanner via MRI-compatible Visuastim goggles (Resonance Technologies, Inc.). Stimulus presentation was synchronized with the scanner through a SyncBox (Nordic NeuroLab AS, Bergen, Norway).

Behavioral analyses

The proportion of correct responses and reaction times (RTs) was recorded for all the go trials. For the No-go trials, the proportion of correctly inhibited responses was recorded. Behavioral analyses were performed with SPSS v.22 (SPSS Inc., Chicago, USA). Only correct trials were included in the analyses. Two RT measures were included: mean RT and RT variability. Following previous studies on ADHD (Adams, Roberts, Milich, & Fillmore, 2011; Carmona et al., 2012), RT variability was measured as the within-subject RT standard deviation (SD). We compared the proportion of correct responses among the three trial types using repeated measures ANOVA and RT measures between the Frequent and Infrequent Go trials with a paired t-test. Finally, we conducted correlation analyses between RTs (mean and variability) and the proportion of correct responses and SR scores.

Image acquisition

We acquired image data with a 1.5T scanner (Siemens Avanto, Erlangen, Germany). Participants were placed inside the scanner in the supine position and their heads were immobilized with cushions. We employed a BOLD echo planar imaging (BOLD-EPI) sequence of 52 volumes per run (for eight runs) for fMRI (TE = 55ms, TR = 2670ms, FOV = 224 × 224, matrix = 64 × 64, voxel size = 3.5 × 3.5, 4-mm slice thickness, Flip angle = 90°). Each volume consisted in 29 interleaved axial slices acquired parallel to the anterior-posterior commissure (AC-PC) plane covering the entire brain. Prior to the functional MR sequence, we acquired an anatomical 3D volume by using an MPRAGE sequence (TE = 3.79ms, TR = 2200ms, FOV = 256mm, matrix = 256 × 256 × 160, voxel size 1 × 1 × 1, 1-mm slice thickness).

Image preprocessing and analysis

We used SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) to carry out image preprocessing and statistical analyses. We applied artifact correction (automatic detection and reparation of bad slices) with the ArtRepair toolbox for SPM (Mazaika, Whitfield, & Cooper, 2005) prior to preprocessing. Each participant's images were then temporally aligned across the brain volume by slice-timing correction. Then images were realigned and resliced to the mean EPI image for head motion correction purposes. Afterward we co-registered the corresponding anatomical (T1-weighted) image to the mean EPI image. Then we normalized the functional volumes (voxels rescaled to $3\times 3\times 3\text{mm}$) with the normalization parameters obtained after segmentation of the anatomical volume within a standard stereotactic space (the T1-weighted template from the Montreal Neurological Institute, MNI). Finally, functional volumes were smoothed using an 8-mm FWHM Gaussian kernel.

Statistical analyses were performed by a General Linear Model approach at two levels. In the first level, the three trial types were modeled for each participant: Frequent-go, Infrequent-go and No-go, with separate regressors for correct and incorrect responses for each one. Movement parameters were included as regressors of non interest. We applied a high-pass filter (128s) to the functional data to eliminate low-frequency components. We then defined three contrasts of interest which allowed us to obtain the traditional comparison in the Go/No-Go tasks (No-go vs. Frequent-go) and to isolate activation specific of response inhibition (No-go vs. Infrequent-go) and stimulus frequency (Infrequent vs. Frequent-go). The contrast images for each participant were entered into a second level analysis. We performed one-sample t-tests to observe

differences in brain activation between the various trial types. The results were thresholded at $p < 0.05$, FWE-corrected.

Reward sensitivity correlates

To test the modulatory effects of reward sensitivity on IFG activity, we built two ROIs (one for the right and one for the left IFG) and extracted the first eigenvariate from each ROI and each participant in the three contrasts of interest, which were subsequently entered into correlation analyses with the SR scores. The exact location of the ROIs was determined by the task-related activation in the target areas for the three contrasts of interest, an approach that has been successfully implemented in other studies (Padmala & Pessoa, 2010). ROIs were defined as 5-mm-radius spheres centered at the local maximum of each activation cluster (the MNI coordinates and location of the ROIs are shown in Figure 1).

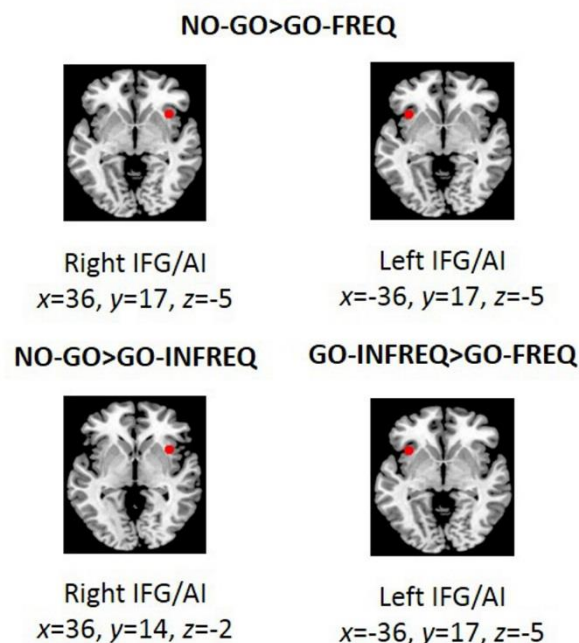


Figure 1. ROIs defined for the correlation analyses based on the local maxima in whole-brain activation maps. Coordinates are given in MNI space.

Results

Behavioral results

Proportions of correct responses and RTs are summarized in Table 1. Accuracy was significantly different among the three trial types ($F_{(2)}=451.15, p<0.01$) and the *post hoc* paired t-tests showed that each trial type differed significantly from the others (all $p<0.01$). The mean RTs from the Frequent-go trials were significantly faster than in the Infrequent-go trials ($t_{(57)}=8.18, p<0.01$), but no differences were found in RT variability between these conditions ($t_{(57)}=1.42, p>0.1$). The RT and accuracy results were similar to those obtained in the original task implementation (Chikazoe et al., 2009), except for the significant difference in accuracy between the Infrequent and Frequent-go trials in our study.

The SR scores correlated negatively with the proportion of correct responses in the Frequent-go trials and positively with RT variability in both the Frequent-go and Infrequent-go trials (all $p<0.05$, see Table 1). The correlations between the SR scores and RT variability were still significant after controlling for the mean RT.

Table 1. Mean and standard deviations (SD) of accuracy and RTs indices.

	Mean (SD)	Correlation with SR scores (<i>r</i>)
Accuracy (% correct)		
Frequent-go	94.34 (5.24)	-.26*
Infrequent-go	92.15 (6.13)	-.10
No-go	50.66 (14.36)	-.12
RT (msec)		
Frequent-go mean RT	213.12 (31.94)	-.14
Frequent-go RT SD	68.93 (13.24)	.33**
Infrequent-go mean RT	224.63 (34.97)	-.11
Infrequent-go RT SD	67.62 (12.77)	.29*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Given the correlations observed between the SR scores and RT variability and accuracy in the Frequent-go responses, we complemented the behavioral analyses with a mediation analysis to determine whether the association between SR and correct Go performance was mediated by RT variability (see Figure 2). We followed the causal steps procedure proposed by Baron and Kenny (1986) and used a bootstrap algorithm, provided by Preacher and Hayes (2004), to assess significance. The necessary requirements for mediation were met (Mackinnon, Fairchild, & Fritz, 2007): SR was a significant predictor of both Frequent-go response accuracy and RT variability, and RT variability was a significant predictor of correct Go performance when controlling for SR scores (see Figure 2). The regression coefficient between the SR scores and correct Go performance became nonsignificant when RT variability was included in the model. This indicates that the effect of SR on Go response accuracy was mediated by RT variability. The bootstrap procedure (with 5000 resamples) indicated that the mediated effect was significant at $p < 0.01$.

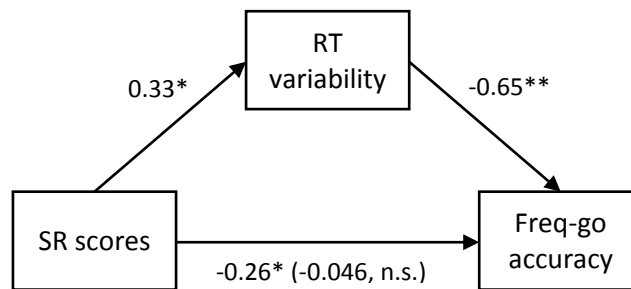


Figure 2. Standardized regression coefficients for the association between SR and go correct performance as mediated by RT variability. The standardized regression coefficient between SR and correct go performance controlling for RT variability is given in parentheses.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

FMRI results: whole-brain analysis

The contrast of the No-go vs. Frequent-go trials yielded activity in the brain areas commonly associated with response inhibition, including the bilateral insula/IFG, DLPFC, middle frontal gyrus, striatum (right caudate and bilateral putamen), premotor cortex, ACC, pre-SMA, as well as posterior areas, such as the posterior cingulate cortex (PCC), bilateral inferior parietal cortex, supramarginal gyrus and occipital cortex (see Figure 3). Similarly, the response inhibition process (No-go vs. Infrequent-go trials) showed activity of the right insula and IFG, right putamen, lateral and anterior prefrontal areas, ACC, PCC and the bilateral inferior parietal cortex. The processing of infrequent stimuli (Infrequent-go vs. Frequent-go trials) was associated with activity of the left IFG/insula, right pre-SMA, left putamen and occipital cortex. The activated regions for each contrast, Brodmann areas and MNI coordinates are summarized in Table 2.

Table 2. Active areas for the Go/No-go task. Coordinates are given in MNI space.

Contrast / Region	BA	x	y	z	T	k
No-go vs. Frequent-go						
IFG / Insula / Putamen		30	11	-5	9.50	788
	47	36	17	-5	8.51	
IFG / Insula / Putamen	47	-36	17	-5	7.84	146
		-24	11	-2	7.72	
DLPFC	45/46	42	44	16	8.08	260
Precentral gyrus	6	-51	-1	46	7.29	65
		-33	-10	58	6.64	39
SMA	6	3	2	61	6.64	52
Postcentral gyrus	6	-60	2	19	6.54	22
ACC	32	3	35	25	6.44	67
Inferior parietal	2/7/40	48	-34	49	11.86	1843
	40	-33	-49	49	8.68	620
Occipital / Cerebellum		-33	-73	-17	9.67	1060
		21	-94	10	7.52	113
PCC	23	3	-25	31	6.23	33
Superior temporal	22	-63	-13	13	5.69	11
No-go vs. Infrequent-go						
IFJ	44	54	11	19	8.59	115
IFG / Insula / Putamen	13	36	14	-2	7.42	129
		54	14	-2	6.40	
		21	8	-5	6.30	
DLPFC	45/46	39	44	13	8.05	202
ACC	24/32	3	38	22	5.74	10
Caudate		-15	8	16	5.95	10
Precentral	6	36	5	58	6.62	55
Inferior parietal	40	54	-34	49	11.22	672
	40	-45	-40	43	8.32	227
PCC	23	-3	-19	31	7.05	30
Superior temporal	42	63	-40	13	6.48	135
Cerebellum		-27	-64	-29	6.08	30
Infrequent-go vs. Frequent-go						
Occipital / Cerebellum	19	-36	-82	-11	10.46	1028
Occipital / Cerebellum	19	30	-67	-11	10.04	818
IFG / insula	47	-36	17	-5	5.48	4
SMA	6	6	8	58	6.44	45
Putamen		-30	-10	4	5.90	8

IFG: Inferior frontal gyrus; DLPFC: Dorsolateral prefrontal cortex; SMA: Supplementary motor area; ACC: Anterior cingulate cortex; PCC: Posterior cingulate cortex; IFJ: Inferior frontal junction; BA: Brodmann Areas; *T*: T-value; *k*: cluster size

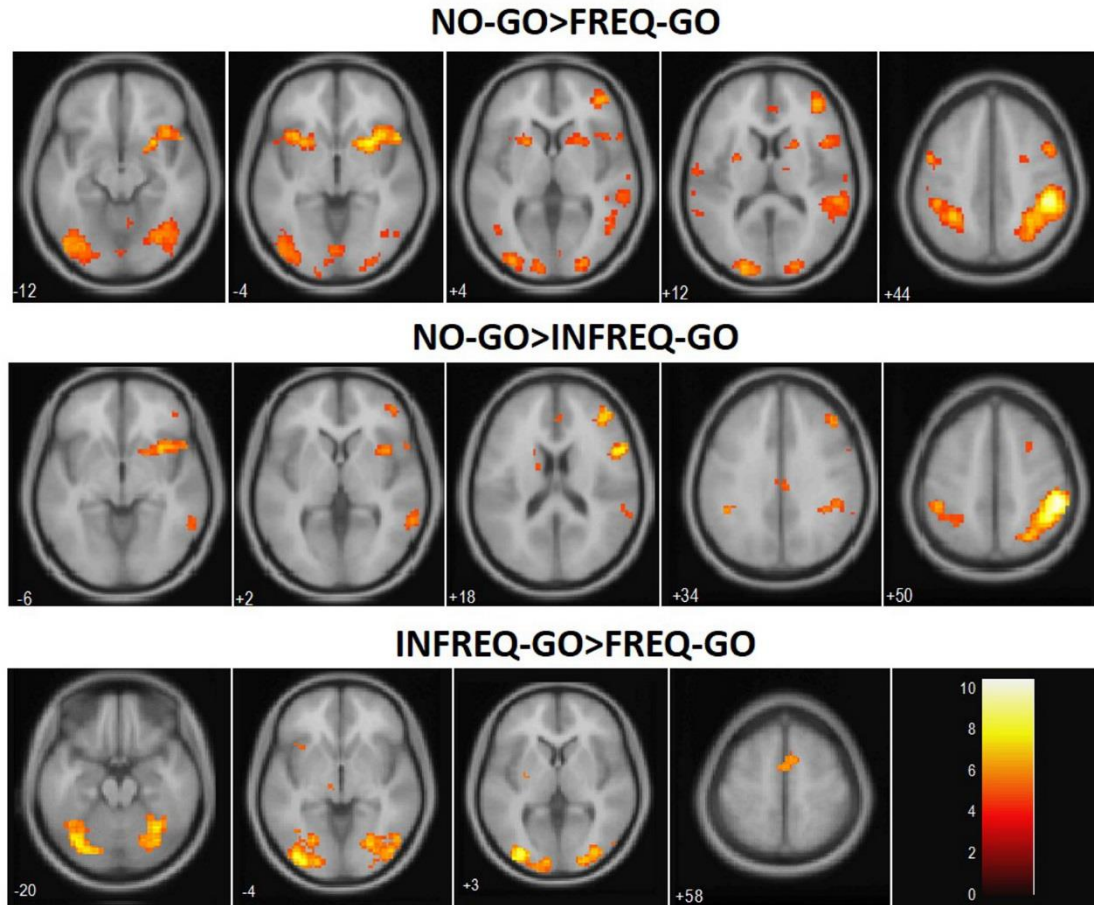


Figure 3. Group activation maps for the three contrasts of interest, thresholded at $p < 0.05$, FWE-corrected for the whole-brain. Color bar depicts T-values.

Interestingly, we observed that the contrasts which involved response inhibition activated the right IFG/insula, while the contrast of the frequency effects activated the left IFG/insula. In order to test for regional specialization effects, we ran a *post hoc* ANOVA, which included the contrast (No-go vs. Frequent-go, No-go vs. Infrequent-go, Infrequent-go vs. Frequent-go) and region (right IFG, left IFG) factors (levels). To define the ROIs for this analysis independently from the present results (Poldrack, 2007), we built a 5-mm-radius sphere centered at the coordinates reported by Chikazoe et al. (2009) for right IFG activation during response inhibition. The left IFG ROI was centered in the same coordinates for the left hemisphere. We observed a significant

interaction effect described by an opposite pattern of activation in each region depending on the contrast of interest ($F_{(1, 59)}=17.07, p<0.01$, Figure 4). We observed that the right IFG was activated mainly in the contrasts that involved response inhibition (No-go vs. Frequent-go, No-go vs. Infrequent-go), but not in the contrast testing for frequency effects. On the contrary, the left IFG showed significantly greater activity for the No-go and Infrequent-go trials when compared with the Frequent-go condition. However, the comparison between the two infrequent stimuli showed no significant differences.

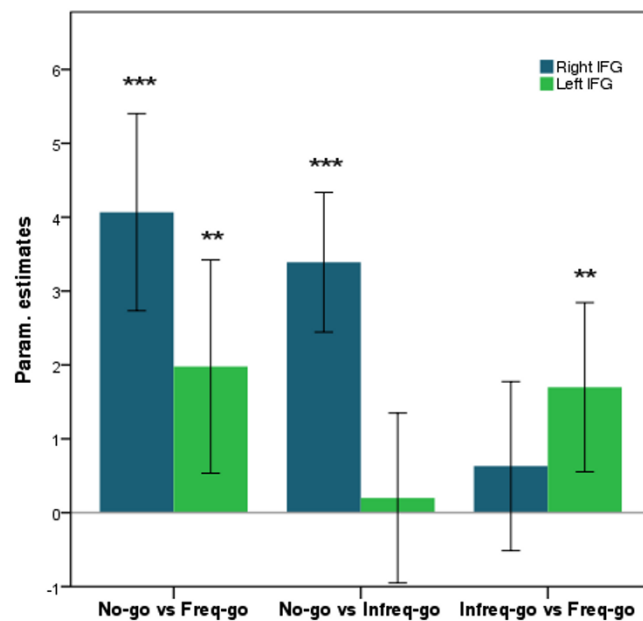


Figure 4. Differential involvement of the left and right IFG in the Go/No-go task. The right IFG was significantly activated in the contrasts involving response inhibition, but not when frequency effects were tested. In contrast, the left IFG was active whenever an infrequent stimulus was present, but not when two infrequent stimuli were compared. Error bars correspond to 95% confidence intervals.

** $p<0.01$; *** $p<0.001$

Reward sensitivity correlates

Four ROIs were defined based on the whole-brain analyses for the area in the right and left IFG/insula (two ROIs for the No-go *vs.* Frequent-go contrast, one for each hemisphere, the right IFG/insula for the No-go *vs.* Infrequent-go contrast, and the left IFG/insula for the Infrequent-go *vs.* Frequent-go contrast). This region was selected given its significant involvement in the Go/No-go and Stop-signal tasks (Swick, Ashley, & Turken, 2011). After correcting for the total number of ROIs, reward sensitivity correlated positively with the right IFG ($r=.39, p < 0.05$) and the left IFG ($r=.34, p < 0.05$) in the No-go *vs.* Frequent-go contrast (Figure 5 (A)). The same associations were found for the other two contrasts, but at an uncorrected statistical threshold. When testing for inhibition effects (No-go *vs.* Infrequent-go), reward sensitivity correlated positively with right IFG activity ($r=.27, p < 0.05$). When testing for frequency effects (Infrequent-go *vs.* Frequent-go), a positive correlation was found between the SR scores and left IFG activity ($r=.32, p < 0.05$).

Given that RT variability and Go accuracy correlated significantly with the SR scores in the behavioral analysis, we conducted an additional analysis to explore whether these variables were associated with left and right IFG activity, and whether this association was mediated by the SR scores (see Table 3). We found that reward sensitivity mediated the association between left IFG activity and RT variability in the No-go *vs.* Frequent-go contrast. As in the previous analysis, we followed the causal steps procedure (Baron & Kenny, 1986) and used the bootstrap algorithm provided by Preacher and Hayes (2004) to assess significance. As shown by Table 3, the left IFG was associated with increased RT variability (Figure 5 (B)). The necessary requirements for mediation were met (Mackinnon et al., 2007): left IFG activity was a significant predictor of both SR

scores and RT variability, and SR was a significant predictor of RT variability when controlling for left IFG activity. The regression coefficient between left IFG activity and RT variability also lowered and became nonsignificant when the SR scores were included in the model (see Figure 5(C)), which indicates that the effect of IFG activity on RT variability was mediated by the SR scores. The bootstrap procedure (with 5000 resamples) indicated that the mediated effect was significant at $p < 0.05$. On the other hand, the SR scores mediated neither the association between brain activity and Go accuracy, nor the association between task performance and brain activity in the Infrequent-go trials.

Table 3. Correlations between performance measures (Go accuracy and RT variability in the Frequent-go condition) and activity in the left and right IFG in the three contrasts of interest.

	Go accuracy	RT variability
No-go vs. Freq-go		
Left IFG	-.29*	.29*
Right IFG	-.26*	.19
No-go vs. Infreq-go		
Right IFG	-.08	.20
Infreq-go vs. Freq-go		
Left IFG	-.45**	.25*

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

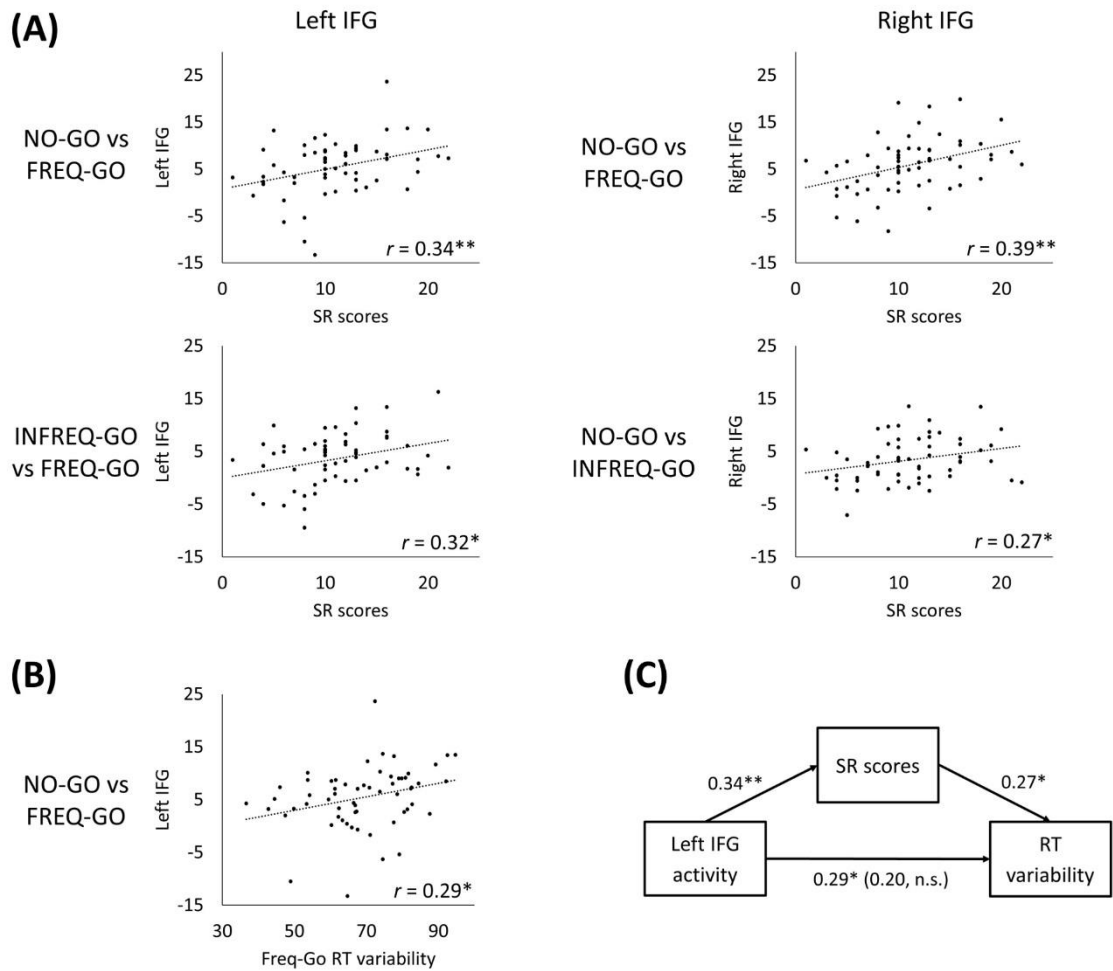


Figure 5. Brain-behavior correlations. (A) Scatterplots showing the association between the left and right IFG and the SR scores in the different contrasts of interest. (B) Scatterplot showing the association between left IFG activity and RT variability. (C) Standardized regression coefficients for the association between left IFG activity in the No-go vs. Frequent-go contrast and RT variability as mediated by SR scores. The standardized regression coefficient between left IFG activity and RT variability controlling for the SR scores is given in parentheses.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Discussion

This study identified the modulation of individual differences in reward sensitivity on IFG activity and behavioral performance in the Go/No-go task. The paradigm designed by Chikazoe et al. (2009) allowed the identification of a differential involvement of the right and left IFG in processing response inhibition and infrequent stimuli, respectively. Reward sensitivity was positively associated with right and left IFG activity and mediated the relationship between left IFG activity and RT variability during response inhibition. Likewise, RT variability mediated the indirect association between reward sensitivity and accuracy during the Go condition. These findings suggest that individual differences in reward sensitivity mediate the relationship between brain activity and executive processing during the Go/No Go task.

Brain activity in the Go/No-go task

Imaging findings replicated previous results from response inhibition studies with the activity of the bilateral IFG/insula, ACC, pre-SMA, DLPFC, striatum and inferior parietal cortex (Chikazoe et al., 2009; Criaud & Boulinguez, 2013; Swick et al., 2011). Behavioral data generally replicated previous findings for accuracy and the mean RTs in this task, except for the significant difference in accuracy between the Frequent and Infrequent-go trials, which has not been found before (Chikazoe et al., 2009; Hirose et al., 2012).

The present results showed a prominent role for the right IFG/insula in the cognitive processes involved in response inhibition during the Go/No-Go task. Interestingly, our data also demonstrated a key role for the left lateral prefrontal cortex and the anterior insula in the processing of the No-go and Infrequent-go signals. However, the interpretation of the possible role of the left and right lateral prefrontal cortices in

inhibitory processes is controversial, as previously noted. The right IFG has been suggested to be the main locus of inhibitory control based on lesion and neuroimaging studies of the Go/No-go and Stop-Signal tasks (Aron et al., 2003; Aron, Robbins, & Poldrack, 2004; Aron et al., 2014a; Buchsbaum, Greer, Chang, & Berman, 2005; Chambers et al., 2006; Menon, Adleman, White, Glover, & Reiss, 2001; Nakata et al., 2008; Rubia, Smith, Brammer, & Taylor, 2003). Nevertheless, this region is also involved in other cognitive control processes that do not necessarily involve response inhibition since its activation increases in response to salient cues, regardless of whether these cues are followed by response inhibition (Erika-Florence et al., 2014; Hampshire et al., 2010). Therefore, some authors have recently proposed a more general role for this region in implementing different task rules (Swick & Chatham, 2014). Moreover, inhibitory deficits may also appear in patients with lesions in the *left* IFG (Aron et al., 2004; Swick et al., 2008). Meta-analyses of response inhibition tasks have shown bilateral activation of the anterior insula (Criaud & Boulinguez, 2013; Swick et al., 2011). Therefore, both regions seem to be involved in the cognitive processes associated with response inhibition, even though they may play different roles. The current findings showed a strong response of the right IFG/anterior insula region to No-go stimuli, but not to Infrequent-go stimuli. Thus in the current task, this region seemed to be more predominantly involved in processing No-go stimuli. The left IFG/insula responded to all the infrequent stimuli (with or without inhibitory demands). This suggests a role for the left IFG/insula in the processing of salient or relevant (infrequent) cues during the task, which is consistent with the greater impairments of left IFG patients under conditions with infrequent No-go stimuli (Swick et al., 2008), and also with its involvement in situations that require semantic maintenance and

retrieval of task rules (Bari & Robbins, 2013; Bunge, Kahn, Wallis, Miller, & Wagner, 2003).

Reward sensitivity and behavior in the Go/No-go task

Individual differences in reward sensitivity were associated with poorer Go accuracy, with RT variability mediating this link. RT variability can be regarded as a measure of performance consistency, and might reflect fluctuations in attention during executive control tasks (Stuss, Murphy, Binns, & Alexander, 2003). Although this result is modest, it is consistent with previous findings that have linked both increased reward sensitivity and RT variability to ADHD (Adams et al., 2011; Carmona et al., 2012; Mitchell & Nelson-Gray, 2006). The association that links RT variability, omission errors and reward sensitivity suggests that high-SR individuals display less consistent performance, which might be detrimental in some executive tasks. However, this deficit might be subtle given that the accuracy levels in the no-go trials were not associated with SR scores. Although this lack of association between reward sensitivity and No-go accuracy is contrary to what we expected, a recent meta-analysis has shown that omission errors, rather than commission errors, characterize the performance pattern of several psychopathologies, including ADHD, autism, bipolar disorder, personality disorder, reading disorder and schizophrenia (Wright, Lipszyc, Dupuis, Thayapararajah, & Schachar, 2014). This deficit is not specific of any disorder, but is a shared feature that may reflect lapses in focused attention. Our results revealed a similar pattern for individuals with high SR scores. Therefore, reward sensitivity was not associated with poorer inhibitory ability *per se*, but with subtle deficits associated with Go performance, which may impair execution depending on task demands.

Neural correlates of reward sensitivity in the Go/No-go task

We found an association between reward sensitivity and increased brain activity in the bilateral IFG, as expected. This finding extends the results of our previous task-switching study, in which we observed increased activity in the right IFG of individuals with higher reward sensitivity (Avila et al., 2012). As in the present task, this increase was associated with frequent and fast switching between different response sets. In the present study, the increased right IFG activity in high-SR individuals was found for the two contrasts that involved the processing of the No-go stimulus, which suggests that reward sensitivity modulation over this region involves response inhibition, regardless of stimulus frequency. These positive correlations contrast with the negative association found between other measures relating to reward sensitivity such as the BAS scale from the BIS/BAS questionnaire (Carver & White, 1994), and activity in the ACC and the lateral prefrontal cortex during a working memory task, which has been interpreted as greater neural efficiency in individuals with stronger reward sensitivity (Gray et al., 2005). Activation increases in the context of no behavioral inhibitory deficits might reflect the need for greater top-down control or the allocation of attentional resources to achieve comparable no-go performance levels (Bellgrove, Hester, & Garavan, 2004). A perhaps complementary view is that the different associations between reward sensitivity and brain activity are related to different task demands. In this sense, the increased right IFG activity in individuals with high reward sensitivity might reflect the need for greater cognitive flexibility, which is manifested in poorer performance in the Go condition and as compensatory increases in right IFG activity when a response change is demanded. In general, we replicated the finding of greater right IFG activity in individuals with stronger reward sensitivity during a task that involves quickly

updating task-relevant information and poses high cognitive demands (Avila et al., 2012).

We also found a positive correlation between the SR scores and left IFG activity in the contrasts that involved stimulus frequency effects. This increased activation was also associated with worse behavioral performance, similarly to previous reports (Bellgrove et al., 2004; Dibbets, Evers, Hurks, Marchetta, & Jolles, 2009), and in the case of RT variability this association was mediated by reward sensitivity. The right and left IFG tend to show greater activity when task complexity becomes higher (Criaud & Boulinguez, 2013), and have been associated with broader attentional functions in addition to response inhibition (Dodds et al., 2011; Hampshire et al., 2010, 2009). Given that neither reward sensitivity nor IFG activity were associated with inhibition accuracy, but both showed a correlation with performance in the main go condition (RT variability), the present findings can be more likely explained by a general effect on the executive processes involved in maintaining attention focused on the task. The use of a complex task, in which no-go stimuli were infrequent and go responses had to be made very quickly and frequently, could have elicited this greater IFG activation. However, these increases were accompanied by behavioral markers of inattention, which may indicate impairment in maintaining attention focused on the task. One possibility that might be tested in future studies is that reward sensitivity favors a cognitive profile of higher flexibility (Avila et al., 2003; Avila & Parcet, 1997; Poy et al., 2004; Prabhakaran et al., 2011), which is necessary for correct performance in the No-go and Infrequent-go trials, but comes at the cost of increased distractibility (Aarts et al., 2011), which impairs performance in the condition that requires attentional focusing. At the neural level, this might be reflected as greater activation of the lateral prefrontal cortex to achieve the same level of behavioral performance in the No-go condition.

This study is not without its limitations. Given that the results are based on correlational analyses, we cannot make causal inferences. Therefore, our interpretation of the functional significance of these associations remains speculative. However, the results of the mediation analyses shed some light on the relationships among reward sensitivity, task performance and brain activity, which support the idea of greater distractibility and attentional fluctuations in high-SR individuals. Finally, some of our results do not survive the statistical correction for multiple comparisons and should, therefore, be considered with caution. Nonetheless, we think that it is important to report and to consider these results to see if they can be replicated in future research.

Conclusions

In short, our results show that reward sensitivity is associated with both task performance and brain activity during a Go/No-go task. The pattern of associations suggests that the role of reward sensitivity might be general, rather than being restricted to a response inhibition deficit, or by influencing speed/accuracy tradeoffs. This is further supported by the association of SR scores with IFG activity in the three contrasts of interest, which involve the processing of no-go stimuli, infrequent stimuli, or both. In more generally terms, this study shows the involvement of a motivational disposition, e.g., reward sensitivity, in cognitive control, even in the absence of reward contingencies, which may be important for understanding the psychopathological manifestation of syndromes characterized by reward sensitivity or impulsivity, such as ADHD or addictions, in contexts that lack motivation other than endogenous goal attainment.

References

- Aarts, E., van Holstein, M., & Cools, R. (2011). Striatal Dopamine and the Interface between Motivation and Cognition. *Frontiers in Psychology*, 2(July), 163. doi:10.3389/fpsyg.2011.00163
- Adams, Z. W., Roberts, W. M., Milich, R., & Fillmore, M. T. (2011). Does Response Variability Predict Distractibility among Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Psychological Assessment*, 23(2), 427–436. doi:10.1037/a0022112.Does
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, 6(2), 115–6. doi:10.1038/nn1003
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 26(9), 2424–33. doi:10.1523/JNEUROSCI.4682-05.2006
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(4), 170–7. doi:10.1016/j.tics.2004.02.010
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014a). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177–185. doi:10.1016/j.tics.2013.12.003
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014b). Right inferior frontal cortex: addressing the rebuttals. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 905. doi:10.3389/fnhum.2014.00905
- Avila, C., Barrós-Loscertales, A., Ortet, G., Parcet, M. A., & Ibáñez, M. I. (2003). Set-shifting and sensitivity to reward: A possible dopamine mechanism for explaining disinhibitory disorders. *Cognition & Emotion*, 17(6), 951–959. doi:10.1080/02699930341000031
- Avila, C., Garbin, G., Sanjuán-Tomás, A., Forn, C., Barrós-Loscertales, A., Bustamante, J. C., ... Parcet, M. A. (2012). Frontostriatal response to set switching is moderated by reward sensitivity. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(4), 423–430. doi:10.1093/scan/nsr028
- Avila, C., & Parcet, M. A. (1997). Impulsivity and anxiety differences in cognitive inhibition. *Personality and Individual Differences*, 23(6), 1055–1064.

- Avila, C., & Parcet, M. A. (2001). Personality and inhibitory deficits in the stop-signal task: the mediating role of Gray's anxiety and impulsivity. *Personality and Individual Differences*, *31*(6), 975–986. doi:10.1016/S0191-8869(00)00199-9
- Avila, C., Parcet, M. A., & Barrós-Loscertales, A. (2008). A cognitive neuroscience approach to individual differences in sensitivity to reward. *Neurotoxicity Research*, *14*(2-3), 191–203.
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, *108*, 44–79. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.06.005
- Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, *51*(6), 1173–82.
- Bellgrove, M. A., Hester, R. L., & Garavan, H. (2004). The functional neuroanatomical correlates of response variability: evidence from a response inhibition task. *Neuropsychologia*, *42*(14), 1910–6. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.05.007
- Boehler, C. N., Appelbaum, L. G., Krebs, R. M., Hopf, J.-M., & Woldorff, M. G. (2010). Pinning down response inhibition in the brain — Conjunction analyses of the Stop-signal task. *NeuroImage*, *52*(4), 1621–1632. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.04.276
- Boehler, C. N., Schevernels, H., Hopf, J.-M., Stoppel, C. M., & Krebs, R. M. (2014). Reward prospect rapidly speeds up response inhibition via reactive control. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *14*(2), 593–609. doi:10.3758/s13415-014-0251-5
- Braver, T. S., Cole, M. W., & Yarkoni, T. (2010). Vive les differences! Individual variation in neural mechanisms of executive control. *Current Opinion in Neurobiology*, *20*(2), 242–50. doi:10.1016/j.conb.2010.03.002
- Buchsbaum, B. R., Greer, S., Chang, W.-L., & Berman, K. F. (2005). Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin card-sorting task and component processes. *Human Brain Mapping*, *25*(1), 35–45. doi:10.1002/hbm.20128
- Bunge, S. A., Kahn, I., Wallis, J. D., Miller, E. K., & Wagner, A. D. (2003). Neural circuits subserving the retrieval and maintenance of abstract rules. *Journal of Neurophysiology*, *90*(5), 3419–28. doi:10.1152/jn.00910.2002
- Carmona, S., Hoekzema, E., Ramos-Quiroga, J. A., Richarte, V., Canals, C., Bosch, R., ... Vilarroya, O. (2012). Response inhibition and reward anticipation in medication-naïve adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A within-

- subject case-control neuroimaging study. *Human Brain Mapping*, 33(10), 2350–61. doi:10.1002/hbm.21368
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67(2), 319–333. doi:10.1037/0022-3514.67.2.319
- Chambers, C. D., Bellgrove, M. A., Stokes, M. G., Henderson, T. R., Garavan, H., Robertson, I. H., ... Mattingley, J. B. (2006). Executive “brake failure” following deactivation of human frontal lobe. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(3), 444–55. doi:10.1162/089892906775990606
- Chikazoe, J., Jimura, K., Asari, T., Yamashita, K., Morimoto, H., Hirose, S., ... Konishi, S. (2009). Functional dissociation in right inferior frontal cortex during performance of go/no-go task. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 19(1), 146–52. doi:10.1093/cercor/bhn065
- Criaud, M., & Boulinguez, P. (2013). Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(1), 11–23. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.11.003
- Dibbets, P., Evers, L., Hurks, P., Marchetta, N., & Jolles, J. (2009). Differences in feedback- and inhibition-related neural activity in adult ADHD. *Brain and Cognition*, 70(1), 73–83. doi:10.1016/j.bandc.2009.01.001
- Dodds, C. M., Morein-Zamir, S., & Robbins, T. W. (2011). Dissociating inhibition, attention, and response control in the frontoparietal network using functional magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1155–65. doi:10.1093/cercor/bhq187
- Erika-Florence, M., Leech, R., & Hampshire, A. (2014). A functional network perspective on response inhibition and attentional control. *Nature Communications*, 5(May), 4073. doi:10.1038/ncomms5073
- Fassbender, C., Murphy, K., Hester, R. L., Meaney, J., Robertson, I. H., & Garavan, H. (2006). The Role of a Right Fronto-Parietal Network in Cognitive Control: Common Activations for “Cues-to-Attend” and Response Inhibition. *Journal of Psychophysiology*, 20(4), 286–296. doi:10.1027/0269-8803.20.4.286
- Garavan, H., Ross, T. J., & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14), 8301–6.

- Gray, J. R., Burgess, G. C., Schaefer, A., Yarkoni, T., Larsen, R. J., & Braver, T. S. (2005). Affective personality differences in neural processing efficiency confirmed using fMRI. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *5*(2), 182–90.
- Hampshire, A., Chamberlain, S. R., Monti, M. M., Duncan, J., & Owen, A. M. (2010). The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control. *NeuroImage*, *50*(3), 1313–9. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.109
- Hampshire, A., Thompson, R., Duncan, J., & Owen, A. M. (2009). Selective tuning of the right inferior frontal gyrus during target detection. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *9*(1), 103–112. doi:10.3758/CABN.9.1.103.Selective
- Hirose, S., Chikazoe, J., Watanabe, T., Jimura, K., Kunimatsu, A., Abe, O., ... Konishi, S. (2012). Efficiency of go/no-go task performance implemented in the left hemisphere. *The Journal of Neuroscience*, *32*(26), 9059–65. doi:10.1523/JNEUROSCI.0540-12.2012
- Kelly, A. M. C., Hester, R. L., Murphy, K., Javitt, D. C., Foxe, J. J., & Garavan, H. (2004). Prefrontal-subcortical dissociations underlying inhibitory control revealed by event-related fMRI. *European Journal of Neuroscience*, *19*, 3105–3112. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03429.x
- Liddle, P. F., Kiehl, K. A., & Smith, A. M. (2001). Event-related fMRI study of response inhibition. *Human Brain Mapping*, *12*(2), 100–9.
- Mackinnon, D. P., Fairchild, A. J., & Fritz, M. S. (2007). Mediation Analysis. *Annual Review of Psychology*, *58*, 593-614.
- Mazaika, P., Whitfield, S. L., & Cooper, J. C. (2005). Detection and Repair of Transient Artifacts in fMRI Data. *Human Brain Mapping Conference*.
- Menon, V., Adleman, N. E., White, C. D., Glover, G. H., & Reiss, A. L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Human Brain Mapping*, *12*(3), 131–43.
- Mitchell, J. T., & Nelson-Gray, R. O. (2006). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms in adults: Relationship to Gray's Behavioral Approach System. *Personality and Individual Differences*, *40*(4), 749–760. doi:10.1016/j.paid.2005.08.011
- Nakata, H., Sakamoto, K., Ferretti, A., Gianni Perrucci, M., Del Gratta, C., Kakigi, R., & Luca Romani, G. (2008). Somato-motor inhibitory processing in humans: an event-related functional MRI study. *NeuroImage*, *39*(4), 1858–66. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.10.041

- Newman, J. P., & Lorenz, A. R. (2003). Response modulation and emotion processing: Implications for psychopathy and other dysregulatory psychopathology. In R. J. Davidson, K. R. Scherer, & H. H. Goldsmith (Eds.), *Handbook of affective sciences. Series in affective science*. (pp. 904–929). New York, NY, US: Oxford University Press.
- Padmala, S., & Pessoa, L. (2010). Moment-to-moment fluctuations in fMRI amplitude and interregion coupling are predictive of inhibitory performance. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *10*(2), 279–97. doi:10.3758/CABN.10.2.279
- Patterson, C. M., & Newman, J. P. (1993). Reflectivity and Learning From Aversive Events: Toward a Psychological Mechanism for the Syndromes of Disinhibition. *Psychological Review*, *100*(4), 716–736.
- Pickering, A. D., & Gray, J. A. (2001). Dopamine , appetitive reinforcement, and the neuropsychology of human learning: An individual differences approach. In A. Elias & A. Angleitner (Eds.), *Advances in individual differences research* (pp. 113–149). Lengerich, Germany: PABST Science Publishers.
- Poldrack, R. A. (2007). Region of interest analysis for fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *2*(1), 67–70. doi:10.1093/scan/nsm006
- Poy, R., Eixarch, M. D. C., & Avila, C. (2004). On the relationship between attention and personality: covert visual orienting of attention in anxiety and impulsivity. *Personality and Individual Differences*, *36*(6), 1471–1481. doi:10.1016/S0191-8869(03)00242-3
- Prabhakaran, R., Kraemer, D. J. M., & Thompson-Schill, S. L. (2011). Approach, Avoidance, and Inhibition: Personality Traits Predict Cognitive Control Abilities. *Personality and Individual Differences*, *51*(4), 439–444. doi:10.1016/j.paid.2011.04.009
- Preacher, K. J., & Hayes, A. F. (2004). SPSS and SAS procedures for estimating indirect effects in simple mediation models. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, *36*(4), 717–31.
- Raven, J. C., Raven, J., Court, J. H., & Seisdedos Cubero, N. (2000). *Raven: matrices progresivas: escalas Color (CPM), General (SPM), Superior (APM)*. Madrid: TEA.
- Robbins, T. W. (2007). Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *362*(1481), 917–32. doi:10.1098/rstb.2007.2097

- Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J., & Taylor, E. (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *NeuroImage*, *20*(1), 351–358.
- Steele, V. R., Aharoni, E., Munro, G. E., Calhoun, V. D., Nyalakanti, P., Stevens, M. C., ... Kiehl, K. A. (2013). A large scale (N = 102) functional neuroimaging study of response inhibition in a Go/NoGo task. *Behavioural Brain Research*, *256*, 529–536. doi:10.1016/j.bbr.2013.06.001
- Stuss, D. T., Murphy, K. J., Binns, M. A., & Alexander, M. P. (2003). Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. *Brain*, *126*, 2363–80. doi:10.1093/brain/awg237
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, A. U. (2008). Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neuroscience*, *9*, 102. doi:10.1186/1471-2202-9-102
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, A. U. (2011). Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *NeuroImage*, *56*(3), 1655–65. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.070
- Swick, D., & Chatham, C. H. (2014). Ten years of inhibition revisited. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 329. doi:10.3389/fnhum.2014.00329
- Torrubia, R., Avila, C., Moltó, J., & Caseras, X. (2001). The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ) as a measure of Gray's anxiety and impulsivity dimensions. *Personality and Individual Differences*, *31*(6), 837–862. doi:10.1016/S0191-8869(00)00183-5
- Underwood, B. J. (1975). Individual Differences as a Crucible in Theory Construction. *American Psychologist*, *30*(February), 128–134.
- Wright, L., Lipszyc, J., Dupuis, A., Thayapararajah, S. W., & Schachar, R. (2014). Response inhibition and psychopathology: a meta-analysis of go/no-go task performance. *Journal of Abnormal Psychology*, *123*(2), 429–39. doi:10.1037/a0036295

Estudio 3

Characterizing individual differences in reward sensitivity from the brain
networks involved in response inhibition

Paola Fuentes-Claramonte, César Ávila, Aina Rodríguez-Pujadas, Víctor Costumero,
Noelia Ventura-Campos, Juan Carlos Bustamante, Patricia Rosell-Negre, Alfonso
Barrós-Loscertales

En revisión

Author contributions: Conceived and designed the experiments: CA ABL PFC. Performed the experiments: PFC ARP VC JCB PRN. Analyzed the data: PFC ARP VC NVC. Wrote the paper: PFC CA ABL.

Abstract

A “disinhibited” cognitive profile has been proposed for individuals with high reward sensitivity, characterized by increased engagement in goal-directed responses and reduced processing of negative or unexpected cues, which impairs adequate behavioral regulation after feedback in these individuals. In the present work, we aimed to test whether this profile is associated with the activity of functional networks during a stop-signal task using Independent Component Analysis (ICA). Sixty-one participants underwent fMRI while performing a stop-signal task, during which a manual response had to be inhibited. ICA was used to mainly replicate the functional networks involved in the task (Zhang and Li, 2012): two motor networks involved in the go response, the left and right fronto-parietal networks for stopping, a midline error-processing network, and the default-mode network (DMN), which was further subdivided into its anterior and posterior parts. Reward sensitivity was associated with greater activity of motor networks and reduced activity of the left fronto-parietal and the anterior DMN during stopping errors, and with reduced activity in the midline network during correct stop trials. This pattern of associations suggests that reward sensitivity involves greater motor engagement in the dominant response, less attention paid to the stop signal and reduced processing of errors, which may lead to disinhibited behavior.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging, Cognition, Executive function, Reward sensitivity, Independent Component Analysis, Stop-signal task

1. Introduction

Adaptive and goal-directed behavior requires the suppression of undesired, inappropriate or irrelevant responses according to environmental cues, which implies that response inhibition is one of the core processes of executive function. This process is subject to considerable variability between different individuals and the neural basis of these differences still remains unclear. One of the most influential models employed to describe the cognitive mechanisms underlying individual differences in response inhibition is the reflectivity model developed by Patterson and Newman (1993). They described a four-step model applicable to cognitive or motivational situations that require response inhibition. The first step requires establishing a dominant motor response to achieve a goal or a reward. The second step starts when an unexpected stimulus appears after initiating or finishing goal-directed behavior, and consists of increased attention to this new stimulus. In a third step, this stimulus calls for controlled processing (i.e. reflectivity) to predict the appearance of unexpected stimuli. Finally, the initial dominant goal-directed response is more or less adapted to the learned changes. Disinhibited individuals, when compared with inhibited ones, tend to establish the dominant goal-directed response (e.g. for reward) more strongly, pay less attention to, and reflect less after, the unexpected stimuli, and change the dominant response less, all of which predispose them to more inhibitory deficits. Such deficits have been found in psychopathological conditions such as ADHD (Newman and Wallace, 1993; Nigg, 2001; Gomez, 2003; Farmer and Rucklidge, 2006) and psychopathy (Newman et al., 1997; Hiatt et al., 2004; Zeier et al., 2009; Heritage and Benning, 2013), but also in healthy individuals who differ in the reward sensitivity trait (Patterson et al., 1987; Avila, 2001; Avila and Parcet, 2001).

Reward sensitivity is a personality trait that identifies individuals with increased vulnerability to disorders characterized by poor impulse control, including ADHD (Mitchell and Nelson-Gray, 2006), substance use, dependence or addiction (Knyazev, 2004; Franken et al., 2006; Pardo et al., 2007; Yen et al., 2012; Boog et al., 2014), eating disorders (Matton et al., 2013, 2015; Glashouwer et al., 2014), and cluster B personality disorders (Taylor et al., 2006; Pastor et al., 2007; Bijttebier et al., 2009). Conversely, a low degree of reward sensitivity is found in individuals with predisposition to depression (Kasch et al., 2002; Pinto-Meza et al., 2006). In cognitive terms, individual differences in sensitivity to reward have been characterized as a different neural architecture that facilitates emission of responses to obtain a reward instead of inhibition of responses to avoid punishment (Avila et al., 2008). This different neural architecture not only determines a cognitive system that focuses on obtaining rewards, but a general information processing system (Pickering and Gray, 2001; Avila et al., 2008) that also modulates performance during cognitive tasks without reward incentives (Avila and Parcet, 2001; Avila et al., 2003; Poy et al., 2004; Prabhakaran et al., 2011; Fino et al., 2014). However, little is known about the neural mechanisms underlying the influence of individual differences in reward sensitivity on inhibitory function. Previous evidence has indicated that individuals with high reward sensitivity display poorer performance (i.e. longer stop-signal reaction time) in the stop-signal task (Avila and Parcet, 2001). This task requires inhibiting a goal-directed response associated with a go cue when a stop cue occasionally appears (Logan and Cowan, 1984). Personality differences were interpreted within the framework of Patterson and Newman's model as reflecting a poorer ability to modify a goal-directed response when non frequent cues impel to do so. In this work, we aimed to study the

neural basis of these individual differences by adapting the stop-signal task (SST) to fMRI in healthy participants.

The neural correlates of response inhibition in the SST have been widely studied using a general linear model (GLM) approach, which has generally shown the involvement of a fronto-basal ganglia circuit formed by the inferior frontal gyrus (IFG) and the anterior insula, the anterior cingulate cortex (ACC), the supplementary motor area (SMA), subcortical structures such as the caudate and thalamus, including the subthalamic nucleus, and the inferior parietal cortices (Aron and Poldrack, 2006; Li et al., 2008; Boehler et al., 2010; Dodds et al., 2011; Jahfari et al., 2011; Swick et al., 2011; Ray et al., 2012). Neuroimaging studies have shown that reward sensitivity modulates the activity and connectivity of these brain regions involved in cognitive processing by not only increasing brain activity in frontal regions when rewards are available (Locke and Braver, 2008; Engelmann et al., 2009), but also modulating the connectivity between the parietal cortex and the nucleus accumbens (Padmala and Pessoa, 2011). Modulation of reward sensitivity over brain activity (i.e. IFG and basal ganglia) during cognitive control tasks without reward incentives has also been observed in a task-switching paradigm (Avila et al., 2012).

In the last few years, data-driven methods have become an alternative method to GLM. This kind of analysis has recently revealed the brain networks involved in the SST, which were explored by factor analysis (Whelan et al., 2012) or independent component analysis (ICA; Congdon et al., 2010; Zhang and Li, 2012; van Belle et al., 2014). ICA is particularly interesting given its potential to identify which brain regions synchronize during the SST and how they are associated with the task main events: Go responses, Stop successes (SS) or correct inhibitions, and Stop errors (SE) or failed inhibitions. ICA may also be able to outline the role of functional networks whose activity is not

characterized optimally with GLM models, and to improve the power of research on individual differences (Congdon et al., 2010). Previous work on functional connectivity in the SST and other response inhibition tasks has shown that different brain networks are involved in going and stopping. The Go response has been associated mainly with “motor” networks, which include the precentral and postcentral gyri, putamen and cerebellum (Stevens et al., 2009; Zhang and Li, 2012). On the other hand, different networks have been associated with the Stop process. Some networks, like the right and left fronto-parietal ones, are involved in increased attention to the unexpected cue, and have been involved mainly in correct stopping (Stevens et al., 2007; Zhang and Li, 2012). Other networks have been related more to reflectivity and error processing, as shown by a greater involvement in SE than in SS trials. This includes the midline cortical-subcortical network, which comprises the ACC, anterior prefrontal cortex, insula and IFG and inferior parietal cortex. Nonetheless, this network also responds, be it with less magnitude, to SS trials (Zhang and Li, 2012), and has been alternatively characterized as a low-probability stimulus processing network (Stevens et al., 2009). The default-mode network (DMN) tends to show deactivation in stop trials, more pronounced for SE trials (Zhang and Li, 2012). Therefore, these previous functional connectivity results in response inhibition tasks seem to converge in the characterization of different networks that map to the different steps involved in Patterson and Newman’s model: the first step may be associated with the motor networks that subserve the Go response; the second step with the “attentional” networks involved in correct stopping (the left and right fronto-parietal networks); and the third step with error processing networks, which would include the midline cortical-subcortical network that responds mainly to stopping errors, and possibly the DMN given its role in self-referential processing and reflectivity (Buckner et al., 2008; Moran et al., 2013).

Consistently with the reflectivity model, we expected reward sensitivity to modulate behavior and activity of the brain networks involved in the SST in a specific manner. First, and in line with previous work (Avila and Parcet, 2001), we hypothesized that reward sensitivity will be associated with a poorer stopping ability, which will be reflected in longer stop-signal reaction times (SSRTs). Furthermore, higher reward sensitivity will involve an easier establishment of the dominant response and reduced behavioral adaptation after unexpected stimuli (i.e. the stop signal), as suggested by Patterson and Newman's model (1993). Following this approach, we will test the following hypotheses: (1) in the presence of the stop signal, reward sensitivity will be positively associated with the activity of motor networks; (2) in the presence of the stop signal, reward sensitivity will be negatively associated with the activity of attentional networks; and (3) in trials with a stop signal, especially when inhibitory errors are made, we will find diminished activity for the "error processing networks", namely the midline network and the DMN, which will reflect reduced conflict and self-referential processing during behavior regulation.

2. Materials and Methods

2.1 Participants

Sixty-one right-handed healthy undergraduate students (24 females) participated in this study. All the participants had normal or corrected-to-normal vision, and no history of previous or current neurological disease or traumatism with loss of consciousness. The exclusion criteria involved any Axis I or Axis II diagnosis. Intelligence was assessed with Raven's Standard Progressive Matrices (Raven et al., 2000) and we excluded those participants who scored below the 10th percentile (one participant was excluded for this reason). Eight participants were excluded from the analyses due to poor performance during the stop-signal task (less than 20% of correct inhibitions or RT deviating by more than 2SDs from the mean), and two others because of excessive head motion during the scanning session (more than 2 mm in translations or more than 2 degrees in rotations). The final sample consisted of 50 participants (20 females) with a mean age of 21.62 years (SD = 2.63, range = 18-29). The excluded participants did not enter any of the behavioral or imaging analyses. All the participants provided written informed consent prior to the experimental session and the Universitat Jaume I Ethical Committee approved the study. All the participants received a monetary reward (€30) for their participation, irrespectively of task performance.

2.2 Reward sensitivity assessment

All the participants completed the Sensitivity to Reward (SR) scale from the Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (Torrubia et al., 2001) as a measure of reward sensitivity. The scale is a self-report measure with 48 dichotomous items that assesses the reactivity and responsivity of the behavioral inhibition and

activation systems described by Gray (1982; Gray and McNaughton, 2000). As our interest lay in reward sensitivity, only the SR scale was included in the study. The mean score on the SR scale was 10.56 (SD = 4.34).

2.3 Stop-signal task

The manual stop-signal paradigm described in Xue et al. was applied (2008). The task consisted of two types of trials: during the Go trials, we presented participants with a letter (D or T) to which they responded by pressing the index or thumb button, respectively, on an MRI-compatible response device. The Stop trials were identical, except that a tone, which acted as a stop-signal, followed the letter. We instructed the participants to respond to the letters as quickly as possible, but to withhold their response when the stop-signal appeared. Each trial started with a white fixation point (crosshair) that appeared in the center of a black screen. After 500 ms, a white letter (T or D) appeared. The letter remained on the screen for 1 s or until the subject made a response, whichever occurred first. Each letter appeared in half the trials in a randomized order. During the Stop trials, a tone appeared at a variable interval after the onset of the letter, the Stop Signal Delay (SSD), to indicate that the subject had to inhibit the manual response.

Prior to the scanning session, the participants completed a practice session consisting of four runs of 80 trials each: 60 Go and 20 Stop trials. In this version of the task, the SSD changed dynamically depending on participants' performance. The SSD was initially set to one of four possible values: 100, 150, 200 and 250 ms. Each run started with one of the values and the SSD varied accordingly: if the manual response was correctly inhibited during a Stop trial, then the SSD was increased by 50 ms in the next Stop trial to make inhibition more difficult. In contrast, if a response was made during a Stop trial,

the SSD was decreased by 50 ms in the following Stop trial to make inhibition easier. This resulted in four different staircases. The last 10 moves of each staircase were averaged to provide a stable SSD estimate (central SSD, or SSDc), which yielded a 50% inhibition probability per participant. Therefore, the practice session served a dual purpose: to familiarize subjects with the task and to provide an SSD estimate for 50% of successful inhibitions.

A fixed-delay version of the task was used for the fMRI session, and stimuli and instructions were identical to the behavioral task. However, null events (black screens) were interspersed between every Go or Stop trial, with duration ranging from 0.5 to 4 seconds (mean 1 s, sampled from an exponential distribution truncated at 4 s). There were three runs with a total duration of 6 minutes and 26 seconds each. Each run contained 135 trials, of which 32 were Stop trials. The SSDs were determined during the fMRI task using the SSDc estimated in the practice session. There were four possible values for the SSD, which were set by adding or subtracting 60 ms or 20 ms to/from the SSDc (SSDc+60 ms, SSDc-60 ms, SSDc+20 ms, and SSDc-20 ms). The four SSD values were utilized in the task in pseudorandom order, irrespectively of task performance. The number of Stop trials using each possible SSD was the same (8 per run).

For both versions of the task, stimuli were presented on a Windows XP computer using the Presentation software (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA, USA). Participants employed the MRI-compatible response device Response-grip to respond to the task (Nordic NeuroLab AS, Bergen, Norway) and stimuli were presented on the scanner via MRI-compatible Visuastim goggles (Resonance Technology, Inc., Northridge, CA, USA). The stimulus presentation was synchronized with the scanner through a SyncBox (Nordic NeuroLab AS, Bergen, Norway).

2.4 Behavioral analyses

2.4.1 Stop-signal reaction time (SSRT)

Behavioral data were analyzed with SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). To estimate SSRT, any responses from the incorrect Go trials during both the practice and experimental task sessions were excluded. For the practice session of the task, the SSRT was obtained by subtracting the SSDc (the average of the last 10 moves of each of the four staircases; see task description above) to the mean Go RT. We also computed the proportion of correct inhibitions within the last 10 moves of each SSD staircase to allow stabilization of the tracking procedure. For the fMRI session, an observed SSRT ($SSRT_{obs}$) was estimated according to the race model (Logan, Cowan, & Davis, 1984). We computed the response rate for the last 12 trials for each SSD interval and extracted the n^{th} percentile of the Go RT corresponding to the response rate. For example, if the response rate (the proportion of Stop trials with an incorrect response) was 40% for a given SSD, the 40th percentile of Go RT was calculated and the SSD was subtracted from this value. This gave an estimation of SSRT for the four different SSDs, which were then averaged to obtain a single SSRT estimation.

The mean RTs, intra-individual RT variability (measured as the standard deviation of RT for each participant) and the proportion of correct responses were also obtained for the Go and Stop trials. The association between these behavioral measures and reward sensitivity was explored by a correlation analysis using the SR scores.

2.4.2 Diffusion model fits

Given that a motivational bias has been shown to modulate response strategies during the SST (Leotti and Wager, 2010), behavioral performance in the SST was analyzed by

estimating a diffusion model (Ratcliff, 1978; Voss et al., 2013) for each participant. This kind of analysis allows testing for differences in decision-making behavior during the SST and thus characterize decision-making strategies in terms of a response threshold and the slope of the evidence accumulation process during decision making. Individual differences can be associated with the use of specific decision-making strategies, which will be reflected in associations with some diffusion model parameters. However if no associations are found, the behavioral or functional results will be more likely related with differences in the underlying cognitive processes of the SST. To test this possibility, the parameters of the diffusion model for each participant were estimated using the Fast-dm software (Voss and Voss, 2007). Following (Verbruggen and Logan, 2009), the Go trials were coded as correct or incorrect, and the starting point (z) was fixed at 0.5 because, when responses are coded as correct and incorrect, it is implausible that a bias exists for either response. The estimated parameters were boundary separation (a , the distance between the lower and higher thresholds, high a values indicate slower, but more accurate, responses), drift rate (v , the slope of the decision process, higher values indicate that the decision process is faster), non-decision time (t_0 , higher t_0 values result in slower RTs), and differences in response execution speed (d , which indicates whether correct responses were slower or faster than incorrect ones, with positive values indicating faster correct responses and negative values indicating faster incorrect responses). The inter-trial variability of parameters z , v and t_0 (sz , sv , st_0 , respectively) was also computed. Finally, the association between reward sensitivity and the estimated parameters was explored.

2.5 Image acquisition

Image data were acquired with a 1.5T scanner (Siemens Avanto, Erlangen, Germany). Participants were placed inside the scanner in the supine position and their heads were immobilized with cushions. A BOLD echo planar imaging (BOLD-EPI) sequence of 191 volumes per run (for a total of three runs) was employed for fMRI (TE = 45ms, TR = 2000ms, FOV = 224 × 224, matrix = 64 × 64, voxel size = 3.5 × 3.5, 4.5 mm slice thickness, Flip angle = 90°). For each volume, 24 interleaved axial slices were acquired in parallel to the anterior-posterior commissure plane covering the entire brain. Prior to the functional MR sequence, an anatomical 3D volume was acquired by using an MPRAGE sequence (TE = 3.79ms, TR = 2200ms, FOV = 256mm, matrix = 256 × 256 × 160, voxel size 1 × 1 × 1, 1 mm slice thickness).

2.6 Image preprocessing and statistical analysis

Image processing and statistical analyses were carried out using SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK). Prior to preprocessing, artifact correction (automatic detection and repair of bad slices) was applied using the ArtRepair toolbox for SPM (Mazaika et al., 2005). Each participant's images were then temporally aligned across the brain volume by slice-timing correction, and images then were realigned and resliced to the mean EPI image for head motion correction purposes. Afterward, the corresponding anatomical (T1-weighted) image was co-registered to the mean EPI image. Next the functional volumes (voxels rescaled to 3mm³) were normalized with the normalization parameters obtained after the segmentation of the anatomical volume within a standard stereotactic space (the T1-weighted template from the Montreal Neurological Institute, MNI). Finally, functional volumes were smoothed using an 8-mm FWHM Gaussian kernel.

2.7 Independent component analysis

Group ICA was used to explore the functional brain networks that are active during SST performance. ICA is a statistical method used to discover hidden factors from a set of measurements or observed data so that sources are maximally independent (see Calhoun et al., 2009 for a review). When applied to fMRI data, spatial ICA identifies temporally coherent networks, which are spatially maximally independent. The main advantage of ICA is that it does not require *a priori* models of brain activity or connectivity to generate functional networks because it is a data-driven approach.

Group ICA was done using the GIFT toolbox (v1.3i, <http://icatb.sourceforge.net>). Following previous reports (Elton et al., 2014), the number of components was set at 30. Principal component analysis was used to reduce data dimensionality following a two-step data reduction approach (Calhoun et al., 2001). Then ICA decomposition was performed with an Infomax algorithm (Bell and Sejnowski, 1995) to reach the final number of 30 ICs. Twenty ICA iterations were performed by ICASSO (Himberg et al., 2004) to ensure the stability of the estimated ICs. Then individual IC maps and time courses were computed using back-reconstruction based on the aggregate components of the ICA and the results from the data reduction step (Erhardt et al., 2011). Finally, individual ICs were scaled to Z-scores.

The spatial maps generated by ICA were averaged across runs. One-sample t tests in the second-level analyses were performed with SPM8 (at $p < 1 \times 10^{-10}$ FWE-corrected) to determine the brain regions that significantly related with each IC time course for the whole group. This analysis provided a map of the functionally connected brain regions belonging to each IC.

Following previous studies (Kim et al., 2009; Juárez et al., 2013; Costumero et al., 2014; Ye et al., 2014), GLM analyses were performed on the IC time courses to analyze the engagement of functional networks under task conditions. SPM8 was used to define the GLM design matrix. Four different events were modeled at the first level for each participant: go correct responses (Go); go incorrect responses (Go-fail); successful response inhibition following the stop signal (SS); incorrect responses following the stop signal or stop errors (SE). The realignment motion parameters were also included for each subject as regressors of non interest. Null events were not explicitly modeled. Thus the regression analysis was performed in each IC time course using the GLM design matrix. This analysis yielded a set of beta weights, which represented the modulation of the IC time courses by the GLM regressors in relation to the baseline. The beta weights for each condition were averaged across runs and were then used to perform the second-level analyses.

As ICA is a data-driven approach, and since some ICs may represent artifacts or brain networks that do not relate to the experimental conditions, we used a three-step IC selection criteria based on previous studies (Kim et al., 2009; Costumero et al., 2014; Ye et al., 2014). Thus the ICs of interest were selected in three consecutive stages: (1) those ICs whose ICASSO-calculated coefficient of stability was lower than 0.9 were considered unstable and were removed for further analyses; (2) ICs were correlated with prior probabilistic maps of gray matter, white matter and cerebral spinal fluid (CSF), provided by the MNI templates of SPM8, so that those ICs with a spatial correlation higher than $r^2 = 0.02$ with white matter, greater than $r^2 = 0.05$ with CSF or a lower correlation with gray matter than the correlation with white matter or CSF were not considered to be primarily located in gray matter and were removed; (3) a one-way repeated measures ANOVA was performed with the beta weights for the stop

(successful and unsuccessful) and go conditions to determine which IC showed differential involvement during response inhibition for the whole group; the ICs that did not show significant differences at $p < 0.05$ (corrected for the total number of ICs) were not considered to be task-related and were removed for subsequent analyses.

After identifying the task-related ICs of interest using ANOVA, *post hoc* analyses were performed with these ICs to study how time courses were modulated by the different task conditions ($p < 0.05$, corrected). Considering that Go trials represent the control condition in the SST, the beta weights of the Go trials were subtracted to the SS and SE trials. The contrast values of SS minus Go and SE minus Go were used in the correlation analyses with the SR scores to test our three hypotheses. For hypothesis 1, we tested whether the SR scores were associated positively with the beta weights in the motor networks involved in the Go response. For hypothesis 2, we tested whether the SR scores correlated negatively with the beta weights of the attentional networks involved in stopping. For hypothesis 3, we tested for a negative correlation between the SR scores and beta weights in the error-processing networks and the DMN. All the correlation analyses were conducted with SPSS 21.0 at a threshold of $p < 0.05$.

3. Results

3.1 Behavioral performance

3.1.1 Stop-signal reaction time

Table 1 summarizes the mean SSRT, RTs and the percentage of correct responses for both the practice and fMRI scanning sessions. The RTs in the Stop-fail trials were significantly faster than those in the correct Go trials (mean difference = 100.12 ms, $t_{(49)} = 14.52$, $p < 0.01$), which is consistent with the horse-race model predictions (Logan and Cowan, 1984). The different SSDs used in the task yielded similar hit rates ($p > 0.1$). Therefore, all the Stop trials were collapsed and analyzed together. Reward sensitivity, measured as SR scores, was not associated with either SSRT or the proportion of correctly inhibited Stop trials. However, a trend between the SR scores and the rate of correct Go responses and RT variability was found ($p < 0.1$, see Table 1). The correlation between the SR scores and RT variability became significant after controlling for the effect of the mean RT, although it did not survive correction for multiple comparisons ($r = .29$, $p < 0.05$).

Table 1. Mean RTs (standard deviation, SD) and percentage of correct responses in the practice and fMRI task versions. The correlations with SR scores are shown as Pearson's r .

	Practice session	Correlation	fMRI session	Correlation
	Mean (SD)	with SR	Mean (SD)	with SR
SSRT (ms)	121.8 (72.32)	-.04	185.71 (43.38)	-.19
Correct Go RT (ms)	600.28 (93.54)	.08	669.21 (109.31)	.21
RT SD	125.53 (20.67)	.24	110.59 (17.86)	.26
Correct Go trials (%)	95.74 (4.86)	-.24	95.42 (3.82)	-.27
Correct Stop trials (%)	56.68 (5.88)	.03	60.73 (17.96)	.01
SSDc (ms)	448.71 (127.21)	.18		

3.1.2 Diffusion model fits

Table 2 shows the mean values for the diffusion model parameters. The negative value in the parameter d (differences in response execution speed) indicated that the responses linked to the lower threshold (incorrect Go responses) were slightly faster than the correct ones (30 ms on average). Reward sensitivity showed a significant positive association with the parameter sto (see Table 2). This parameter represents the variability in RTs that is not associated with the decision process. The variability of the parameter v (sv) also showed a trend for a positive correlation with the SR scores. Therefore, reward sensitivity was not associated with the mean values of the parameters that characterized the decision process, but with the variability in the drift rate, which is considered a measure for individual cognitive or perceptual speed of information processing (Voss et al., 2013), and especially with the variability in the response time associated with other non-decisional processes, which may comprise information encoding, working memory reconfiguration and motor execution of responses (Voss et al., 2013).

Table 2. Mean values for the estimated diffusion parameters and their correlation with SR scores (controlling for SSRT).

	a	v	t_0	d	szr	sv	sto
Mean	1.19	4.61	0.54	-0.02	0.38	0.36	0.25
(SD)	(0.29)	(1.11)	(0.12)	(0.04)	(0.25)	(0.37)	(0.08)
Correlation with SR	-0.20	0.00	0.24	0.08	-0.17	0.29*	0.44**

a = boundary separation; v = drift rate; t_0 = non decision time (given in seconds); d = differences in response execution speed (given in seconds); szr = inter-trial variability of the relative starting point; sv = inter-trial variability of drift; sto = inter-trial variability of non decisional components.

* $p < 0.05$ (uncorrected for multiple comparisons), ** $p < 0.05$ (Bonferroni-corrected)

3.2 fMRI results: Independent Component Analysis

The initial group ICA identified 30 ICs, of which 18 were discarded based on the three-step criteria described in the Methods section. The remaining ICs were defined according to the similarities between the IC spatial maps and the networks described in a previous study of the SST (Zhang and Li, 2012) and resting state (Allen et al., 2011). From this set of ICs, those associated with the SST in a previous study (Zhang and Li, 2012) were selected, namely: the motor cortical network (IC4) a premotor cortical network (IC8); the right fronto-parietal network (IC12); the left fronto-parietal network (IC25); the midline cortical-subcortical network (IC20); and the default-mode network (DMN), which was divided into two components, one mostly involving the posterior areas (IC21) and one implicating the anterior areas of this network (IC29). Contrarily to the results of the previous study, the cuneus-precuneus network (IC14) did not survive the three-step criteria and was not included in subsequent analyses. One of the ICs (IC4) showed a good coefficient of stability and was not correlated with CSF or white matter maps, but the repeated measures ANOVA among the three trial types was significant only at an uncorrected level ($p = 0.01$), although given its strong resemblance to the motor cortical network identified in Zhang and Li (2012), we decided to maintain it in further analyses. The remaining ICs, which were not included in the analyses, are shown in Supplementary Figure 1. Table 3 shows the beta weights of the ICs of interest in each trial type. Supplementary Table 1 summarizes the brain areas belonging to the spatial map of each IC of interest. After characterizing the relevant ICs for the SST, correlation analyses with SR scores were conducted to test our hypotheses about reward sensitivity. The beta weights included in these analyses were those corresponding to the SS and SE trials, after subtracting the Go trials, which were considered the baseline of the SST.

Table 3. Beta weights for the temporal sorting in the networks of interest.

Component	Beta: Mean (SD)			Differences between conditions (t-value)		
	GO	SS	SE	SS > GO	SE > GO	SS > SE
Motor network (IC4)	0.91 (2.84)	-0.24 (2.74)	0.06 (3.43)	-3.94***	-2.11*	-0.68
Motor network (IC8)	0.71 (1.91)	-0.50 (2.08)	-0.41 (2.98)	-6.09***	-2.86**	-0.21
Right fronto-parietal network (IC12)	-0.19 (2.65)	3.74 (4.10)	3.07 (5.02)	7.58***	4.92***	1.00
Left fronto-parietal network (IC25)	.31 (2.99)	-0.73 (3.58)	-2.52 (4.44)	-2.69**	-5.15***	3.21**
Midline network (IC20)	-2.63 (2.80)	-1.29 (3.27)	1.00 (5.42)	3.65***	4.29***	-2.43*
Anterior DMN (IC29)	-0.38 (2.68)	-3.05 (3.13)	-1.63 (4.76)	-6.95***	-1.93	-1.88
Posterior DMN (IC21)	-0.77 (2.70)	-5.24 (3.29)	-6.34 (4.51)	-11.22***	-10.24***	1.68

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

3.2.1 Motor networks.

One-way repeated measures ANOVAs showed how the activity in each IC of interest was modulated by the task conditions. The motor networks (IC4 and IC8) showed similar patterns of activity, with increased activity during the Go trials and reduced activity during the Stop trials, both successful and unsuccessful (Figure 1). The regions included in IC4 comprised the bilateral precentral and postcentral gyri (although more extensively in the left hemisphere), the superior parietal cortex, the bilateral SMA and the right cerebellum, highly resembling the motor cortical network identified by Zhang

and Li (2012). IC8 included the bilateral premotor cortex, slightly extended into the middle prefrontal and inferior frontal areas. Both networks were associated primarily with the Go response, but not with the SE trials, despite both conditions involving a motor response. Therefore, this networks appeared to be associated mainly with the Go response.

To test Hypothesis 1, we correlated the SR scores with the beta weights of the SS – Go and the SE – Go contrasts for the two motor networks (IC4 and IC8). We found that reward sensitivity was positively associated with IC4 during the SE trials ($r = .39, p < 0.01$), with a trend for IC8 ($r = .27, p = 0.06$). No associations were observed with the motor networks during the SS trials.

3.2.2 Attentional Networks

The right fronto-parietal network (IC12) included the right superior, middle and inferior frontal gyri, insula, and also part of the medial frontal gyrus and the ACC, as well as the inferior parietal lobe, including the supramarginal and angular gyri. It also showed activity in the left inferior parietal lobe. The activity of this network increased during the SS and SE trials, but no significant differences were found between the two Stop trial types. The left fronto-parietal network (IC25) included similar regions, namely the left inferior, the middle and superior frontal gyri, and also the medial frontal cortex and the left inferior parietal lobe, including the supramarginal and angular gyri. It also included inferior parietal areas from the right hemisphere, be it to a lesser extent. However, the activation pattern of this network was somewhat different, with decreased activity in the SS trials compared to the Go trials, and even more decreased activity for the SE trials relative to the SS and Go trials. Therefore, although the two fronto-parietal

networks displayed significantly different activity for the Stop trials than for the Go trials, they did so in opposite directions and with different time courses (Figure 2).

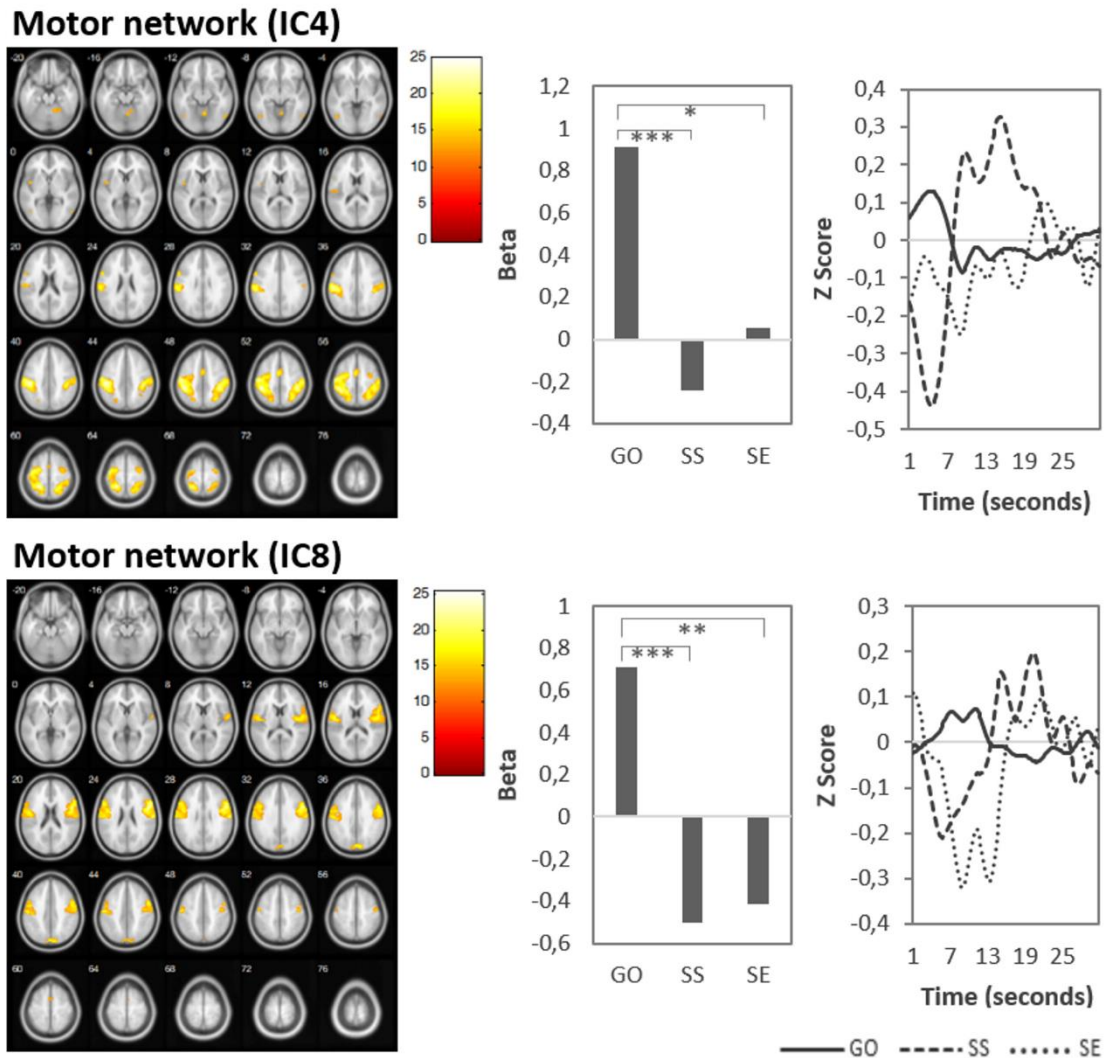
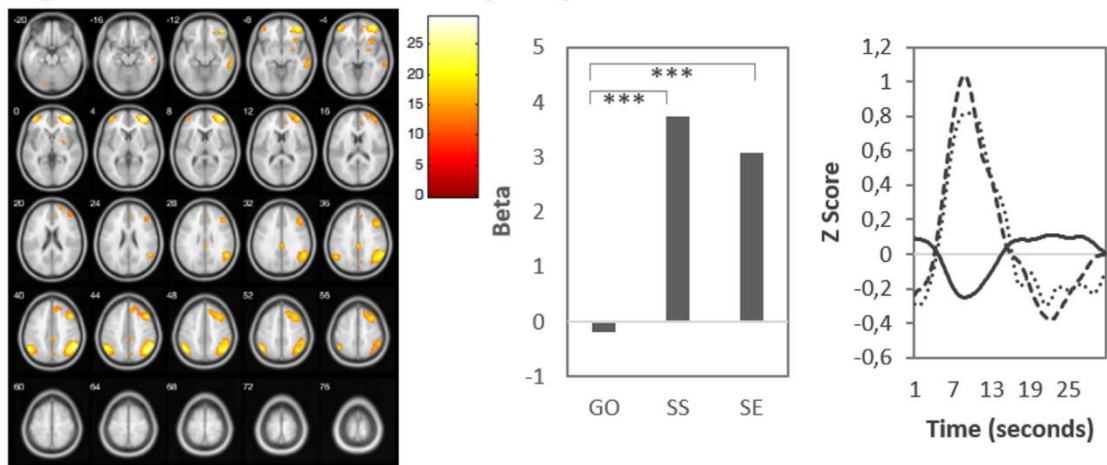


Figure 1. Motor networks identified from the ICA. IC4 is shown in the top row, IC8 is shown in the bottom row. The left column shows the regions within each network thresholded at $p < 1 \times 10^{-10}$ FWE-corrected for multiple comparisons. The middle and right columns show the beta weights (middle) and event-averages (right) for each trial type and network. Color bar depicts T values.

To test Hypothesis 2, the SR scores were correlated with the beta weights of the identified attentional networks: the right fronto-parietal (IC12) and the left fronto-parietal network (IC25). We found a negative correlation between the SR scores and the left fronto-parietal network for the SE trials ($r = -.32, p < 0.05$). The right fronto-parietal network was not associated with reward sensitivity.

Right Fronto-Parietal network (IC12)



Left Fronto-Parietal network (IC25)

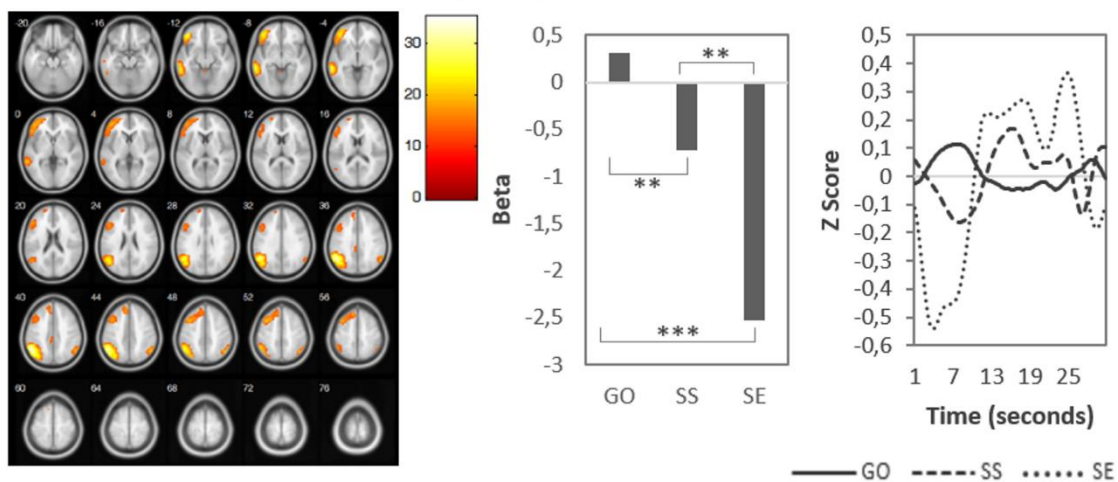


Figure 2. Attentional networks identified from the ICA. The right fronto-parietal network is shown in the top row, the left fronto-parietal network is shown in the bottom row. The left column shows the regions within each network thresholded at $p < 1 \times 10^{-10}$ FWE-corrected for multiple comparisons. The middle and right columns show the beta weights (middle) and event-averages (right) for each trial type and network. Color bar depicts T values.

3.2.3 Error processing and reflectivity networks

The midline cortical-subcortical network (IC20) was strikingly similar to the network identified by Zhang and Li (2012) as being associated with error processing, and involved the ACC and SMA, the bilateral middle and superior frontal gyri, the bilateral inferior parietal cortex, including the supramarginal gyrus, and the bilateral insula (Figure 3). However, our analysis failed to show the subcortical regions that were associated with this network in the previous study, which corresponded to the thalamus and the midbrain. Activity in this network was significantly greater during the SS trials relative to Go trials (although both showed negative beta weights). The SE trials also showed significantly more marked activity than the Go and SS trials in this network, which is similar to prior results (Zhang and Li, 2012).

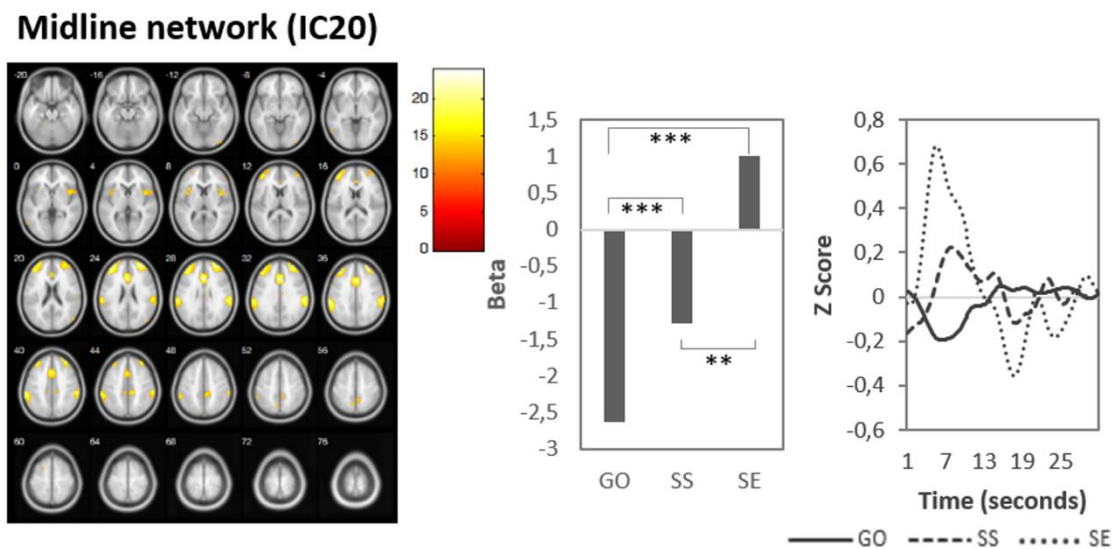
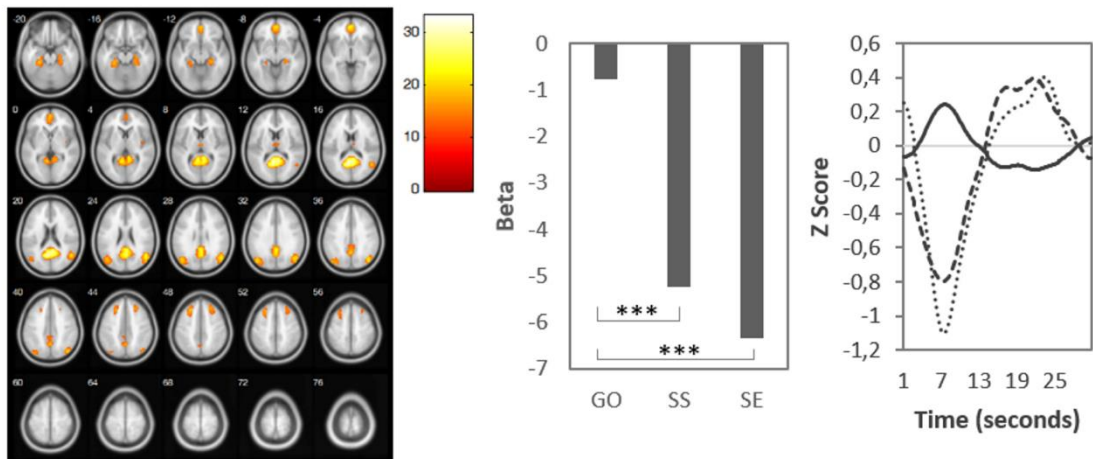


Figure 3. Midline network identified from the ICA. The left column shows the regions within the network thresholded at $p < 1 \times 10^{-10}$ FWE-corrected for multiple comparisons. The middle and right columns show the beta weights (middle) and event-averages (right) for each trial type in this network. Color bar depicts T values.

The DMN was divided into two ICs, which were characterized according to the DMN subcomponents in Allen et al. (2011) as the posterior and anterior DMN. The first (IC21) involved the more posterior areas of the DMN, including the posterior cingulate cortex (PCC) and precuneus, the bilateral inferior parietal/middle temporal cortex, the bilateral parahippocampal gyri and thalamus, but also portions of the middle frontal gyrus and the medial frontal cortex. The second component (IC29) involved mainly the medial frontal gyrus and rostral ACC, but also included portions of the inferior frontal gyrus, PCC and the inferior parietal cortex. Both ICs showed similar patterns of activity, with increased deactivation in the Stop trials relative to Go trials. However for IC29, the greatest deactivation was found for the SS trials compared to the Go trials, while the differences between the Go and SE trials, and between the SS and SE trials, were only marginally significant. Conversely for IC21, the SS and SE trials showed a similar degree of deactivation compared to the Go trials (Figure 4).

Finally, in order to test Hypothesis 3, we correlated the SR scores with the beta weights of the midline (error-processing) network (IC20) and the two components linked with the DMN (IC21 and IC29). We found a negative correlation between the SR scores and the midline network in the SS trials ($r = -.32, p < 0.05$), and with the anterior DMN (IC29) in the SE trials ($r = -.35, p < 0.05$), which indicates that reward sensitivity is associated with increased DMN deactivation during these trials (see Figure 5). The correlations with IC21 were both non significant.

Posterior DMN (IC21)



Anterior DMN (IC29)

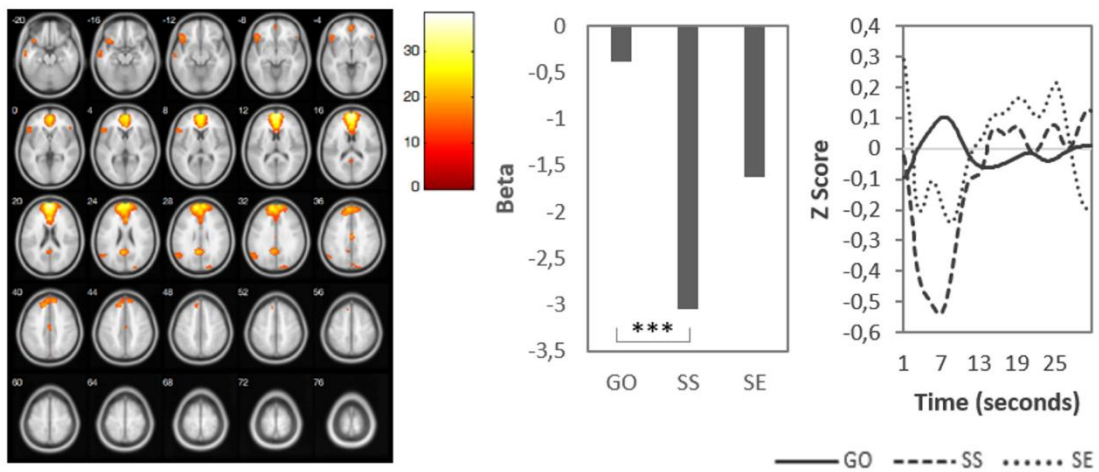


Figure 4. Default-mode networks, divided into the posterior (top row) and anterior (bottom row) components. The left column shows the regions within each network thresholded at $p < 1 \times 10^{-10}$ FWE-corrected for multiple comparisons. The middle and right columns show the beta weights (middle) and event-averages (right) for each trial type and network. Color bar depicts T values.

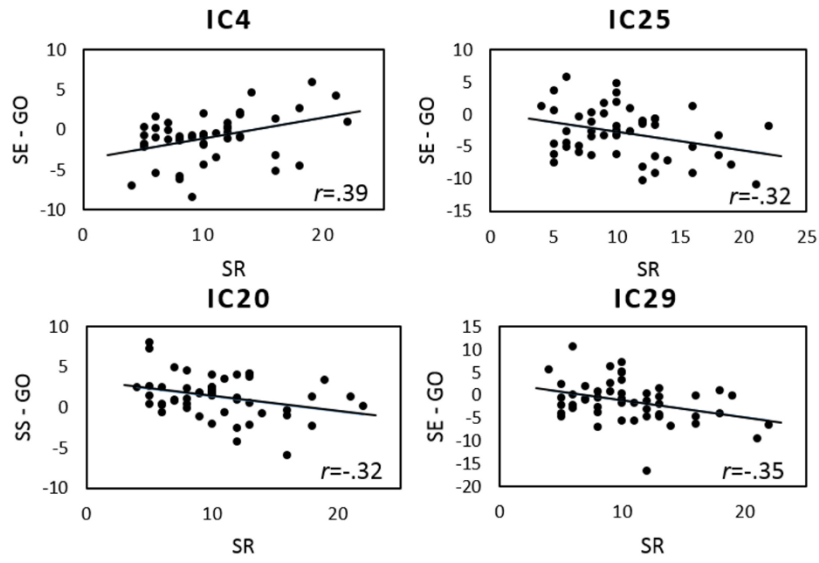


Figure 5. Scatterplots showing the correlations between SR scores and the networks identified from ICA. Correlations are shown as Pearson's r (all $p < 0.05$).

4. Discussion and conclusions

The aim of this work was to study the modulation of functional networks in the SST by individual differences in reward sensitivity. We first hypothesized that SR would predispose to poorer performance during the stop task. Our behavioral results did not confirm pure inhibitory deficits associated with SR, but a global tendency to display worse task performance in terms of accuracy and response variability. Our neural hypotheses were tested by ICA analyses. We predicted a pattern of increased activity in the motor networks and decreased activity in the attentional and error processing networks associated with reward sensitivity, which reflects greater engagement during the dominant task and reduced reactivity to unexpected stimuli. Even in the absence of behavioral inhibitory deficits, our study generally showed the different neural mechanisms that underlie reward sensitivity which may help to understand differences in the psychopathological entities associated with this trait.

4.1 *Functional networks in the SST*

The functional networks identified for the SST in the present study are strikingly similar to those reported in previous studies (Stevens et al., 2007, 2009; Zhang and Li, 2012). First, the motor networks (IC4 and IC8) showed a significant association with the Go response, with greater activity in Go trials than in SS and SE trials. Interestingly, these networks were less activated during the SE trials despite the presence of a motor response, which replicates the finding reported in Zhang and Li (2012).

Second, correct stopping was associated mainly with the activation of the right fronto-parietal network (IC12), which is in line with the proposed role for this network in the detection of behaviorally relevant stimuli and cognitive control (Corbetta and Shulman, 2002; Vincent et al., 2008). As previously reported, activity in this network increased

during the stop trials, especially when the inhibitory process was successfully implemented. The pattern observed for the left fronto-parietal network (IC25) differed from that previously reported. As expected, activity was greater for the SS trials than for the SE trials, but activity during the Go trials was more marked than for the Stop trials. This increased activity for the Go trials in this network differed from the results obtained by Zhang and Li (2012), but resembled those of Stevens et al. (2009), reported with the Go/No-go task. Interpreting the role of the left fronto-parietal network is, thus, controversial since this network may be associated with correct inhibition (Zhang and Li, 2012) or with correct go or stop responses (Stevens et al., 2009; and the present results). While evidence for the role of the right fronto-parietal network in response inhibition is rather consistent in associating the network with Stop trials, the results obtained for the left fronto-parietal network are mixed, and have linked it to individual differences in stopping efficiency (Hirose et al., 2012) and imposing top-down control (Robbins, 2007; Pessoa et al., 2009). Lesions to the left lateral prefrontal cortex have also given mixed results in their association with stopping impairments (Aron et al., 2003; Swick et al., 2008). Accordingly, studies in other cognitive domains and resting state have also noted dissimilar behavior between these two networks (Calhoun et al., 2008; Smith et al., 2009; Allen et al., 2011). Interestingly, a recent study showed that the left fronto-parietal network was more active in conditions with low attentional load, while the contrary was found for the right fronto-parietal network (Xu et al., 2014). Therefore, the reduced activity of the left fronto-parietal network in Stop trials might be explained by the greater attentional load of these trials. However, it is necessary to conduct more studies on the functional networks involved in response inhibition to fully elucidate the role of each network in this cognitive domain.

Regarding the midline network (IC20), the present results resemble those of previous work (Stevens et al., 2009; Zhang and Li, 2012) in that this network displayed greater activity for the Stop trials relative to Go trials, where activity in SE was even more pronounced than in SS. The activity of the regions comprised within this network (ACC, bilateral insula, anterior prefrontal cortex and inferior parietal cortex) has been observed in multiple response inhibition studies (Buchsbaum et al., 2005; Berkman et al., 2012; Steele et al., 2013) and in other cognitive tasks (Liston et al., 2006; Woodward et al., 2006; Eckert et al., 2009). This supports a role of this network in error processing, consequently with greater activity during the SE trials. Finally, the DMN components identified in our analysis (IC21 and IC29) showed the expected deactivation that we expected to find for the SS and SE trials, which is consistent with the greater engagement in cognitive control elicited by the stop signal (Raichle and Snyder, 2007; Zhang and Li, 2012). However, the anterior DMN (IC29) showed deactivation only during the SS trials. Activity during the SE trials may be related with the role of the medial prefrontal cortex and the rostral ACC in conflict and error processing (Menon et al., 2001; Critchley et al., 2005; Carter and van Veen, 2007; Bonini et al., 2014). Therefore, reduced deactivation in this network during errors could be due to monitoring and reflectivity processes, although it could also be related to other components of the SST such as perceptual and attentional processes.

4.2 Reward sensitivity and behavior in the SST

Following the results of Avila and Parcet (2001), we expected to find an association between reward sensitivity and longer SSRTs. We did not replicate this pattern in the practice session, nor for the task that ran inside the scanner. Such lack of replication may be related to other relevant performance differences. Specifically, we observed a trend during the Go trials, which indicates that reward sensitivity is associated with

more errors during the Go task and with more variable performance in terms of RTs. This was further supported by the positive correlation found between parameters sv and $st0$ of the diffusion model and the SR scores. None of the other parameters of the diffusion model showed any association with reward sensitivity, which suggests that this trait is not linked with any particular decision-making strategy during the task. Therefore, the associations that we observed could be more likely due to the differences in the cognitive processes that underlie the SST. In general, reward sensitivity was associated with more variable performance and with a trend to make more errors during the Go task, but no inhibitory deficits were observed. These results indicate that reward sensitivity might be associated with increased distractibility or with attention to task-unrelated elements given that increased performance variability has been interpreted as a marker of attentional fluctuations (Stuss et al., 2003; Adams et al., 2011).

Although lack of association between the SR scores and the SSRT was unexpected, a pattern of differential brain activity in the absence of behavioral between-groups differences has been found in many previous fMRI studies, where these differences were expected; for example, in studies about substance dependence (de Ruiter et al., 2012; Courtney et al., 2013; Sjoerds et al., 2014) or ADHD (Rubia et al., 2009; Cubillo et al., 2010, 2014; Mulligan et al., 2011; Vasic et al., 2014). Systematic reviews and meta-analyses have reported that differences in brain activity are not always accompanied by behavioral effects (Hajek et al., 2013; Luijten et al., 2014) and this pattern also appears in personality studies (Gray and Braver, 2002; Gray et al., 2005). However, this has not been considered a serious drawback in previous studies and, noteworthy, the functional networks that have been associated with reward sensitivity match those previously involved in the inhibition process (e.g. Congdon et al., 2010).

4.3 Reward sensitivity and the functional networks of the SST

The ICA results were generally in accordance with our hypotheses about the association between reward sensitivity and the functional networks involved in the SST, and revealed a general pattern of increased activity of the motor “Go networks” and reduced activity of the attentional and error processing “Stop networks”, which is in agreement with our hypotheses based on Patterson and Newman’s proposal (1993). In the presence of the stop signal, our first hypothesis stated that the motor networks would be more active in individuals with high reward sensitivity, which would reflect greater engagement in the dominant motor response. We found that the motor networks showed a positive association with the SR scores (especially for IC4, with a trend for IC8), but this association was restricted to the SE trials. This might be interpreted as greater motor engagement or motor preparation during these trials, which would lead to errors in high reward-sensitive individuals. Consequently, we may speculate that poor motor suppression is a possible disinhibition mechanism in these participants. This has been found in previous studies, which have demonstrated inhibitory motor deficits when individuals with stronger reward sensitivity are engaged in goal-directed behavior (Patterson et al., 1987; Avila, 2001; Avila and Parcet, 2001).

Following our second hypothesis, we expected to find reduced activity in the attentional networks in individuals who display strong reward sensitivity while processing stop cues. This pattern was found for the left fronto-parietal network (IC25) during the SE trials. This network showed reduced activity for the Stop trials relative to Go trials, especially in SE, and this reduction was even greater in high reward-sensitive participants. This might be indicative of reduced task monitoring, although given the mixed findings for the left fronto-parietal network in response inhibition, the meaning of this result is less clear. On the other hand, the right fronto-parietal network (IC12) did

not show the expected result. This network was most strongly associated with the Stop trials, either correct or incorrect, even though this increased activity seemed similar in all the participants, irrespectively of reward sensitivity. Following the results of Hirose et al. (2012), response inhibition as such is associated mainly with a set of fronto-parietal areas in the right hemisphere, whereas inhibition efficiency is driven mainly by the activation of the fronto-parietal regions in the left hemisphere. As noted above, the fronto-parietal networks have also shown distinct patterns of activity in inhibition and other cognitive domains. Therefore, the association of reward sensitivity with the left, but not the right, fronto-parietal network might be related with the different behavior of these networks.

Finally, our third hypothesis was that reward sensitivity would be associated with reduced error processing and reflectivity after stopping errors. We found that activity in the midline network, which was involved in error processing, correlated negatively with SR scores during the SS trials. This finding is consistent with previous reports of hypoactivation in inhibition-related brain regions in individuals with substance or behavioral addictions (de Ruiter et al., 2012; Luijten et al., 2014) and high scores in impulsivity measures (Farr et al., 2012; Wilbertz et al., 2014). Since this network also responded to the stop signal, its hypoactivation in high reward-sensitive individuals suggests that the processing of unexpected stimuli in these participants is reduced.

We also hypothesized that reward sensitivity would be associated with reduced self-referential processing, especially after errors, which would be translated into reduced DMN activity in response to the SE trials. This pattern was found for IC29, which comprised the anterior regions of the DMN, especially the medial prefrontal cortex. This region has been involved in error detection and monitoring (Bonini et al., 2014) and self-processing (Molnar-Szakacs and Uddin, 2013; Moran et al., 2013). Therefore,

the association shown in the present study indicates diminished self-referential thinking after errors which, according to Patterson and Newman (1993), may hinder behavior regulation after unexpected feedback in individuals with high reward sensitivity.

In short, the pattern of associations found between the functional networks involved in the SST and reward sensitivity was in accordance with the expected pattern in “disinhibited” individuals, as proposed based on Patterson and Newman (1993). High reward-sensitive individuals showed increased activity in motor networks, which is consistent with greater motor engagement in the dominant response, and decreased activity in attentional and error processing/reflectivity networks which, in turn, reflects less attention being paid to unexpected cues and diminished error processing, and may lead to a suboptimal regulation of behavior after unexpected or aversive feedback.

4.4 Limitations

One potential limitation of the present study is its correlational nature, which prevented us from making causal inferences. However, our results may allow the formulation of hypotheses about the mechanisms that mediate impaired executive performance to be tested in future studies. Although our sample size was quite large compared to other fMRI studies, correlations of a reasonable size between brain activity and individual differences might need larger sample sizes, in the order of 100 subjects, or more (Yarkoni, 2009; Congdon et al., 2010). As shown by previous reports, dimensionality reduction methods, such as ICA, can help overcome this issue (Congdon et al., 2010). However, the use of larger samples in future studies will greatly benefit research into individual differences.

4.5 Conclusion

In this work, we conducted an ICA and tested whether reward sensitivity modulates the activity of independent functional networks during a SST. The independent components obtained from ICA were consistent with previous reports which followed similar procedures (Stevens et al., 2007, 2009; Zhang and Li, 2012) and showed similar patterns in their association with the task events of interest. The pattern of associations between the task networks and reward sensitivity suggests that deficient motor suppression and reduced attention to unexpected stimuli might underlie the “disinhibited” profile proposed for high reward-sensitive individuals. As suggested by our behavioral results, this profile might be associated with a subtle general effect of reward sensitivity over executive function rather than a purely inhibition deficit. This provides evidence for the interaction between motivational dispositions and brain activity during cognitive processing, and may help characterize cognitive deficits in pathologies that feature impulsive or disinhibited behavior.

6. References

- Adams ZW, Roberts WM, Milich R, Fillmore MT (2011): Does Response Variability Predict Distractibility among Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Psychol Assess* 23:427–436.
- Allen EA, Erhardt EB, Damaraju E, Gruner W, Segall JM, Silva RF, Havlicek M, Rachakonda S, Fries J, Kalyanam R, Michael AM, Caprihan A, Turner JA, Eichele T, Adelsheim S, Bryan AD, Bustillo J, Clark VP, Feldstein Ewing SW, Filbey F, Ford CC, Hutchison K, Jung RE, Kiehl KA, Kodituwakku P, Komesu YM, Mayer AR, Pearlson GD, Phillips JP, Sadek JR, Stevens MC, Teuscher U, Thoma RJ, Calhoun VD (2011): A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Front Syst Neurosci* 5:2.
- Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW (2003): Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci* 6:115–6.
- Aron AR, Poldrack RA (2006): Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 26:2424–33.
- Avila C (2001): Distinguishing BIS-mediated and BAS-mediated disinhibition mechanisms: a comparison of disinhibition models of Gray (1981, 1987) and of Patterson and Newman (1993). *J Pers Soc Psychol* 80:311–24.
- Avila C, Barrós-Loscertales A, Ortet G, Parcet MA, Ibáñez MI (2003): Set-shifting and sensitivity to reward: A possible dopamine mechanism for explaining disinhibitory disorders. *Cogn Emot* 17:951–959.
- Avila C, Garbin G, Sanjuán-Tomás A, Forn C, Barrós-Loscertales A, Bustamante JC, Rodríguez-Pujadas A, Belloch V, Parcet MA (2012): Frontostriatal response to set switching is moderated by reward sensitivity. *Soc Cogn Affect Neurosci* 7:423–430.
- Avila C, Parcet MA (2001): Personality and inhibitory deficits in the stop-signal task: the mediating role of Gray's anxiety and impulsivity. *Pers Individ Dif* 31:975–986.
- Avila C, Parcet MA, Barrós-Loscertales A (2008): A cognitive neuroscience approach to individual differences in sensitivity to reward. *Neurotox Res* 14:191–203.
- Bell AJ, Sejnowski TI (1995): An Information-Maximization Approach to Blind Separation and Blind Deconvolution 1159:1129–1159.
- Van Belle J, Vink M, Durston S, Zandbelt BB (2014): Common and unique neural networks for proactive and reactive response inhibition revealed by independent component analysis of functional MRI data. *Neuroimage* 103C:65–74.

- Berkman ET, Falk EB, Lieberman MD (2012): Interactive effects of three core goal pursuit processes on brain control systems: goal maintenance, performance monitoring, and response inhibition. *PLoS One* 7:e40334.
- Bijttebier P, Beck I, Claes L, Vandereycken W (2009): Gray's Reinforcement Sensitivity Theory as a framework for research on personality-psychopathology associations. *Clin Psychol Rev* 29:421–430.
- Boehler CN, Appelbaum LG, Krebs RM, Hopf J-M, Woldorff MG (2010): Pinning down response inhibition in the brain — Conjunction analyses of the Stop-signal task. *Neuroimage* 52:1621–1632.
- Bonini F, Burle B, Liégeois-Chauvel C, Régis J, Chauvel P, Vidal F (2014): Action monitoring and medial frontal cortex: leading role of supplementary motor area. *Science* 343:888–91.
- Boog M, Goudriaan AE, Wetering BJMVD, Polak M, Deuss H, Franken IHA (2014): Rash impulsiveness and reward sensitivity as predictors of treatment outcome in male substance dependent patients. *Addict Behav* 39:1670–5.
- Buchsbaum BR, Greer S, Chang W-L, Berman KF (2005): Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin card-sorting task and component processes. *Hum Brain Mapp* 25:35–45.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008): The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124:1–38.
- Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ (2001): A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 14:140–51.
- Calhoun VD, Kiehl KA, Pearlson GD (2008): Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Hum Brain Mapp* 29:828–38.
- Calhoun VD, Liu J, Adali T (2009): A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *Neuroimage* 45:S163–72.
- Carter CS, van Veen V (2007): Anterior cingulate cortex and conflict detection: An update of theory and data. *Cogn Affect Behav Neurosci* 7:367–379.
- Congdon E, Mumford JA, Cohen JR, Galvan A, Aron AR, Xue G, Miller E, Poldrack RA (2010): Engagement of large-scale networks is related to individual differences in inhibitory control. *Neuroimage* 53:653–63.
- Corbetta M, Shulman GL (2002): Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3:201–215.

- Costumero V, Barrós-Loscertales A, Bustamante JC, Fuentes-Claramonte P, Rosell-Negre P, Ventura-Campos N, Avila C (2014): A new window to understanding individual differences in reward sensitivity from attentional networks. *Brain Struct Funct* 220:1807-21.
- Courtney KE, Ghahremani DG, Ray LA (2013): Fronto-striatal functional connectivity during response inhibition in alcohol dependence. *Addict Biol* 18:593–604.
- Critchley HD, Tang J, Glaser D, Butterworth B, Dolan RJ (2005): Anterior cingulate activity during error and autonomic response. *Neuroimage* 27:885–95.
- Cubillo A, Halari R, Ecker C, Giampietro V, Taylor E, Rubia K (2010): Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching. *J Psychiatr Res* 44:629–39.
- Cubillo A, Smith AB, Barrett N, Giampietro V, Brammer MJ, Simmons A, Rubia K (2014): Shared and drug-specific effects of atomoxetine and methylphenidate on inhibitory brain dysfunction in medication-naive ADHD boys. *Cereb Cortex* 24:174–85.
- Dodds CM, Morein-Zamir S, Robbins TW (2011): Dissociating inhibition, attention, and response control in the frontoparietal network using functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 21:1155–65.
- Eckert MA, Menon V, Walczak A, Ahlstrom J, Denslow S, Horwitz A, Dubno JR (2009): At the heart of the ventral attention system: the right anterior insula. *Hum Brain Mapp* 30:2530–41.
- Elton A, Young J, Smitherman S, Gross RE, Mletzko T, Kilts CD (2014): Neural network activation during a stop-signal task discriminates cocaine-dependent from non-drug-abusing men. *Addict Biol* 19:427–38.
- Engelmann JB, Damaraju E, Padmala S, Pessoa L (2009): Combined effects of attention and motivation on visual task performance: transient and sustained motivational effects. *Front Hum Neurosci* 3:4.
- Erhardt EB, Rachakonda S, Bedrick EJ, Allen EA, Adali T, Calhoun VD (2011): Comparison of multi-subject ICA methods for analysis of fMRI data. *Hum Brain Mapp* 32:2075–95.
- Farmer RF, Rucklidge JJ (2006): An evaluation of the response modulation hypothesis in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 34:545–57.

- Farr OM, Hu S, Zhang S, Li C-SR (2012): Decreased saliency processing as a neural measure of Barratt impulsivity in healthy adults. *Neuroimage* 63:1070–7.
- Fino E, Melogno S, Iliceto P, D’Aliesio S, Pinto MA, Candilera G, Sabatello U (2014): Executive functions , impulsivity , and inhibitory control in adolescents: A structural equation model. *Adv Cogn Psychol* 10:32–38.
- Franken IHA, Muris P, Georgieva I (2006): Gray’s model of personality and addiction. *Addict Behav* 31:399–403.
- Glashouwer KA, Bloot L, Veenstra EM, Franken IHA, de Jong PJ (2014): Heightened sensitivity to punishment and reward in anorexia nervosa. *Appetite* 75:97–102.
- Gomez R (2003): Underlying processes in the poor response inhibition of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 6:111–122.
- Gray JA (1982): *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System*. Oxford: Oxford University Press.
- Gray JA, McNaughton N (2000): *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System*. Oxford: Oxford University Press.
- Gray JR, Braver TS (2002): Personality predicts working-memory-related activation in the caudal anterior cingulate cortex. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2:64–75.
- Gray JR, Burgess GC, Schaefer A, Yarkoni T, Larsen RJ, Braver TS (2005): Affective personality differences in neural processing efficiency confirmed using fMRI. *Cogn Affect Behav Neurosci* 5:182–90.
- Hajek T, Alda M, Hajek E, Ivanoff J (2013): Functional neuroanatomy of response inhibition in bipolar disorders--combined voxel based and cognitive performance meta-analysis. *J Psychiatr Res* 47:1955–66.
- Heritage AJ, Benning SD (2013): Impulsivity and response modulation deficits in psychopathy: evidence from the ERN and N1. *J Abnorm Psychol* 122:215–22.
- Hiatt KD, Schmitt WA, Newman JP (2004): Stroop tasks reveal abnormal selective attention among psychopathic offenders. *Neuropsychology* 18:50–9.
- Himberg J, Hyvärinen A, Esposito F (2004): Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *Neuroimage* 22:1214–22.
- Hirose S, Chikazoe J, Watanabe T, Jimura K, Kunimatsu A, Abe O, Ohtomo K, Miyashita Y, Konishi S (2012): Efficiency of go/no-go task performance implemented in the left hemisphere. *J Neurosci* 32:9059–65.

- Jahfari S, Waldorp LJ, van den Wildenberg WPM, Scholte HS, Ridderinkhof KR, Forstmann BU (2011): Effective connectivity reveals important roles for both the hyperdirect (fronto-subthalamic) and the indirect (fronto-striatal-pallidal) fronto-basal ganglia pathways during response inhibition. *J Neurosci* 31:6891–9.
- Juárez M, Kiehl KA, Calhoun VD (2013): Intrinsic limbic and paralimbic networks are associated with criminal psychopathy. *Hum Brain Mapp* 34:1921–30.
- Kasch KL, Rottenberg J, Arnow BA, Gotlib IH (2002): Behavioral Activation and Inhibition Systems and the Severity and Course of Depression. *J Abnorm Psychol* 111:589–597.
- Kim D Il, Manoach DS, Mathalon DH, Turner JA, Mannell M, Brown GG, Ford JM, Gollub RL, White T, Wible C, Belger A, Bockholt HJ, Clark VP, Lauriello J, O’Leary D, Mueller BA, Lim KO, Andreasen N, Potkin SG, Calhoun VD (2009): Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCIC study. *Hum Brain Mapp* 30:3795–811.
- Knyazev GG (2004): Behavioural activation as predictor of substance use: mediating and moderating role of attitudes and social relationships. *Drug Alcohol Depend* 75:309–21.
- Leotti LA, Wager TD (2010): Motivational influences on response inhibition measures. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 36:430–47.
- Li C-SR, Yan P, Sinha R, Lee T-W (2008): Subcortical processes of motor response inhibition during a stop signal task. *Neuroimage* 41:1352–63.
- Liston C, Matalon S, Hare TA, Davidson MC, Casey B (2006): Anterior cingulate and posterior parietal cortices are sensitive to dissociable forms of conflict in a task-switching paradigm. *Neuron* 50:643–53.
- Locke HS, Braver TS (2008): Motivational influences on cognitive control: Behavior, brain activation, and individual differences. *Cogn Affect Behav Neurosci* 8:99–112.
- Logan GD, Cowan WB (1984): On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychol Rev* 91:295–327.
- Luijten M, Machielsen MWJ, Veltman DJ, Hester RL, de Haan L, Franken IHA (2014): Systematic review of ERP and fMRI studies investigating inhibitory control and error processing in people with substance dependence and behavioural addictions. *J Psychiatry Neurosci* 39:149–69.

- Matton A, Goossens L, Braet C, Vervaeke M (2013): Punishment and reward sensitivity: are naturally occurring clusters in these traits related to eating and weight problems in adolescents? *Eur Eat Disord Rev* 21:184–94.
- Matton A, Goossens L, Vervaeke M, Braet C (2015): Temperamental differences between adolescents and young adults with or without an eating disorder. *Compr Psychiatry* 56:229–38.
- Mazaika P, Whitfield SL, Cooper JC (2005): Detection and Repair of Transient Artifacts in fMRI Data. *Hum brain Mapp Conf*.
- Menon V, Adelman NE, White CD, Glover GH, Reiss AL (2001): Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum Brain Mapp* 12:131–43.
- Mitchell JT, Nelson-Gray RO (2006): Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms in adults: Relationship to Gray's Behavioral Approach System. *Pers Individ Dif* 40:749–760.
- Molnar-Szakacs I, Uddin LQ (2013): Self-processing and the default mode network: interactions with the mirror neuron system. *Front Hum Neurosci* 7:571.
- Moran JM, Kelley WM, Heatherton TF (2013): What Can the Organization of the Brain's Default Mode Network Tell us About Self-Knowledge? *Front Hum Neurosci* 7:391.
- Mulligan RC, Knopik VS, Sweet LH, Fischer M, Seidenberg M, Rao SM (2011): Neural correlates of inhibitory control in adult attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from the Milwaukee longitudinal sample. *Psychiatry Res* 194:119–29.
- Newman JP, Schmitt WA, Voss WD (1997): The Impact of Motivationally Neutral Cues on Psychopathic Individuals: Assessing the Generality of the Response Modulation Hypothesis. *J Abnorm Psychol* 106:563–575.
- Newman JP, Wallace JF (1993): Diverse pathways to deficient self-regulation: implications for disinhibitory psychopathology in children. *Clin Psychol Rev* 13:669–720.
- Nigg JT (2001): Is ADHD a Disinhibitory Disorder? *Psychol Bull* 127:571–598.
- Padmala S, Pessoa L (2011): Reward reduces conflict by enhancing attentional control and biasing visual cortical processing. *J Cogn Neurosci* 23:3419–32.
- Pardo Y, Aguilar R, Molinuevo B, Torrubia R (2007): Alcohol use as a behavioural sign of disinhibition: evidence from J.A. Gray's model of personality. *Addict Behav* 32:2398–2403.

- Pastor MC, Ross SR, Segarra P, Montañés S, Poy R, Moltó J (2007): Behavioral inhibition and activation dimensions: Relationship to MMPI-2 indices of personality disorder. *Pers Individ Dif* 42:235–245.
- Patterson CM, Kosson DS, Newman JP (1987): Reaction to punishment, reflectivity, and passive avoidance learning in extraverts. *J Pers Soc Psychol* 52:565–75.
- Patterson CM, Newman JP (1993): Reflectivity and Learning From Aversive Events: Toward a Psychological Mechanism for the Syndromes of Disinhibition. *Psychol Rev* 100:716–736.
- Pessoa L, Rossi A, Japee S, Desimone R, Ungerleider LG (2009): Attentional control during the transient updating of cue information. *Brain Res* 1247:149–58.
- Pickering AD, Gray JA (2001): Dopamine , appetitive reinforcement, and the neuropsychology of human learning : An individual differences approach. In: Elias, A, Angleitner, A, editors. *Advances in individual differences research*. Lengerich, Germany: PABST Science Publishers. pp 113–149.
- Pinto-Meza A, Caseras X, Soler J, Puigdemont D, Perez V, Torrubia R (2006): Behavioural Inhibition and Behavioural Activation Systems in current and recovered major depression participants. *Pers Individ Dif* 40:215–226.
- Poy R, Eixarch MDC, Avila C (2004): On the relationship between attention and personality: covert visual orienting of attention in anxiety and impulsivity. *Pers Individ Dif* 36:1471–1481.
- Prabhakaran R, Kraemer DJM, Thompson-Schill SL (2011): Approach, Avoidance, and Inhibition: Personality Traits Predict Cognitive Control Abilities. *Pers Individ Dif* 51:439–444.
- Raichle ME, Snyder AZ (2007): A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37:1083–90; discussion 1097–9.
- Ratcliff R (1978): A theory of memory retrieval. *Psychol Rev* 85:59–108.
- Raven JC, Raven J, Court JH, Seisdedos Cubero N (2000): *Raven: matrices progresivas: escalas Color (CPM), General (SPM), Superior (APM)*. Madrid : TEA.
- Ray NJ, Brittain J-S, Holland PC, Joundi RA, Stein JF, Aziz TZ, Jenkinson N (2012): The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: evidence from local field potential recordings in the human subthalamic nucleus. *Neuroimage* 60:271–8.
- Robbins TW (2007): Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362:917–32.

- Rubia K, Halari R, Christakou A, Taylor E (2009): Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:1919–31.
- De Ruiter MB, Oosterlaan J, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE (2012): Similar hyporesponsiveness of the dorsomedial prefrontal cortex in problem gamblers and heavy smokers during an inhibitory control task. *Drug Alcohol Depend* 121:81–9.
- Sjoerds Z, Van Den Brink W, Beekman ATF, Penninx BWJH, Veltman DJ (2014): Response inhibition in alcohol-dependent patients and patients with depression/anxiety: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med* 44:1713–25.
- Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, Filippini N, Watkins KE, Toro R, Laird AR, Beckmann CF (2009): Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:13040–5.
- Steele VR, Aharoni E, Munro GE, Calhoun VD, Nyalakanti P, Stevens MC, Pearlson GD, Kiehl KA (2013): A large scale (N = 102) functional neuroimaging study of response inhibition in a Go/NoGo task. *Behav Brain Res* 256:529–36.
- Stevens MC, Kiehl KA, Pearlson GD, Calhoun VD (2007): Functional neural networks underlying response inhibition in adolescents and adults. *Behav Brain Res* 181:12–22.
- Stevens MC, Kiehl KA, Pearlson GD, Calhoun VD (2009): Brain network dynamics during error commission. *Hum Brain Mapp* 30:24–37.
- Stuss DT, Murphy KJ, Binns MA, Alexander MP (2003): Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. *Brain* 126:2363–80.
- Swick D, Ashley V, Turken AU (2008): Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neurosci* 9:102.
- Swick D, Ashley V, Turken AU (2011): Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *Neuroimage* 56:1655–65.
- Taylor J, Reeves M, James L, Bobadilla L (2006): Disinhibitory Trait Profile and Its Relation to Cluster B Personality Disorder Features and Substance Use Problems 284:271–284.

- Torrubia R, Avila C, Moltó J, Caseras X (2001): The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ) as a measure of Gray's anxiety and impulsivity dimensions. *Pers Individ Dif* 31:837–862.
- Vasic N, Plichta MM, Wolf RC, Fallgatter AJ, Susic-Vasic Z, Grön G (2014): Reduced neural error signaling in left inferior prefrontal cortex in young adults with ADHD. *J Atten Disord* 18:659–70.
- Verbruggen F, Logan GD (2009): Proactive adjustments of response strategies in the stop-signal paradigm. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 35:835–54.
- Vincent JL, Kahn I, Snyder AZ, Raichle ME, Buckner RL (2008): Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 100:3328–42.
- Voss A, Nagler M, Lerche V (2013): Diffusion models in experimental psychology. *Exp Psychol* 60:385–402.
- Voss A, Voss J (2007): Fast-dm: A free program for efficient diffusion model analysis. *Behav Res Methods* 39:767–775.
- Whelan R, Conrod PJ, Poline J-B, Lourdasamy A, Banaschewski T, Barker GJ, Bellgrove MA, Büchel C, Byrne M, Cummins TDR, Fauth-Bühler M, Flor H, Gallinat J, Heinz A, Ittermann B, Mann K, Martinot J-L, Lalor EC, Lathrop M, Loth E, Nees F, Paus T, Rietschel M, Smolka MN, Spanagel R, Stephens DN, Struve M, Thyreau B, Vollstädt-Klein S, Robbins TW, Schumann G, Garavan H (2012): Adolescent impulsivity phenotypes characterized by distinct brain networks. *Nat Neurosci* 15:920–5.
- Wilbertz T, Deserno L, Horstmann A, Neumann J, Villringer A, Heinze H-J, Boehler CN, Schlagenhaut F (2014): Response Inhibition and its Relation to Multidimensional Impulsivity. *Neuroimage* 103:241–248.
- Woodward TS, Ruff CC, Ngan ETC (2006): Short- and long-term changes in anterior cingulate activation during resolution of task-set competition. *Brain Res* 1068:161–9.
- Xu J, Calhoun VD, Pearlson GD, Potenza MN (2014): Opposite modulation of brain functional networks implicated at low vs. high demand of attention and working memory. *PLoS One* 9:e87078.
- Xue G, Aron AR, Poldrack RA (2008): Common neural substrates for inhibition of spoken and manual responses. *Cereb Cortex* 18:1923–32.

- Yarkoni T (2009): Big Correlations in Little Studies: Inflated fMRI Correlations Reflect Low Statistical Power-Commentary on Vul et al. (2009). *Perspect Psychol Sci* 4:294–298.
- Ye Z, Doñamayor N, Münte TF (2014): Brain network of semantic integration in sentence reading: insights from independent component analysis and graph theoretical analysis. *Hum Brain Mapp* 35:367–76.
- Yen J-Y, Cheng-Fang Y, Chen C-S, Chang Y-H, Yeh Y-C, Ko C-H (2012): The bidirectional interactions between addiction, behaviour approach and behaviour inhibition systems among adolescents in a prospective study. *Psychiatry Res* 200:588–92.
- Zeier JD, Maxwell JS, Newman JP (2009): Attention moderates the processing of inhibitory information in primary psychopathy. *J Abnorm Psychol* 118:554–563.
- Zhang S, Li C-SR (2012): Functional networks for cognitive control in a stop signal task: independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 33:89–104.

Supplementary material

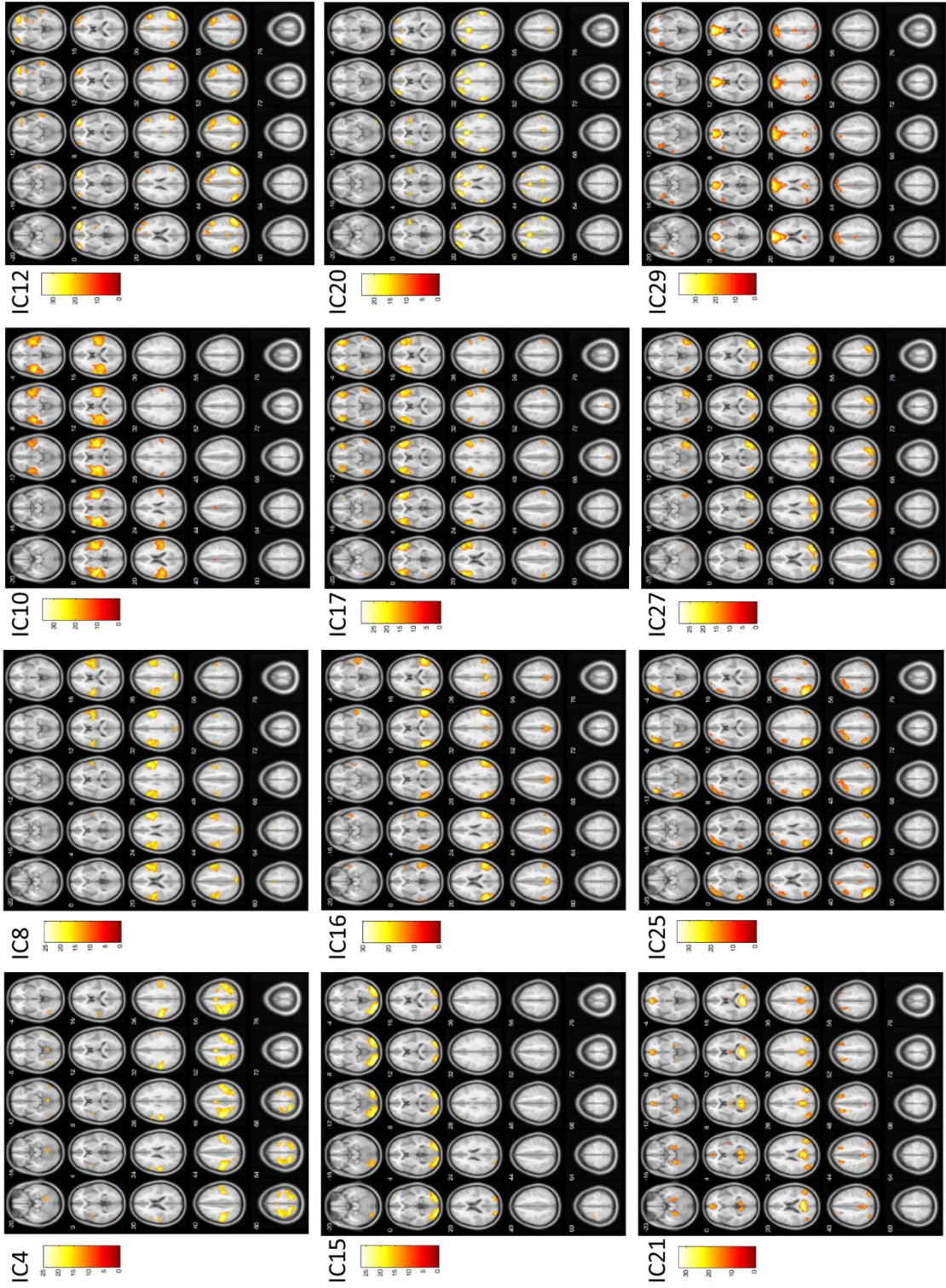
Supplementary Table 1. Brain regions pertaining to each of the independent components identified.

Component	Region	Brodmann areas	Max. MNI coordinates	k	Max. t value
Motor network (IC4)	L Superior parietal cortex	40, 6, 7, 4, 2, 3, 5, 1	-21, -46, 61	1941	24.86
	R Superior parietal cortex	40, 7, 2, 3, 5, 1, 4	42, -40, 52	1125	21.92
	SMA	6, 24, 32	-3, -4, 55	128	17.90
	IFG	9, 44	-54, 8, 22	64	17.46
	Cerebellum		6, -58, -14	186	16.00
	Precentral gyrus	6	33, -13, 58	121	15.37
	Insula	13	-45, -1, 1	53	14.35
	L Inferior temporal gyrus	37	-48, -67, -5	49	13.86
	R Inferior temporal gyrus	37	54, -67, -2	41	13.63
Motor network (IC8)	R Pre/post-central gyri	4, 9, 43, 13, 44, 45	51, 5, 22	1423	25.39
	L Pre/post-central gyri	6, 4, 9, 43, 3, 44, 13	-51, -16, 43	1108	21.06
	Cuneus	19, 7	9, -85, 37	154	18.10
	SMA	6	-3, 2, 61	29	13.14
Right fronto-parietal network (IC12)	R Middle frontal gyrus	8, 10, 9, 6, 46, 32	36, 53, 4	1401	29.47
	R Inferior parietal cortex	40, 7, 39	45, -58, 43	898	28.15
	L Inferior parietal cortex	40, 39	-45, -58, 49	304	23.74
	L Middle frontal gyrus	10	-39, 53, -2	131	19.65
	PCC	31	3, -31, 34	97	19.12
	Cerebellum		-15, -79, -26	120	18.61
	Middle temporal gyrus	21	63, -31, -8	112	16.75
	Precuneus	7	6, -70, 43	36	15.92
	Insula	47	33, 17, -5	50	15.25
	Putamen		27, -4, -2	69	14.18
Left fronto-parietal network (IC25)	L Inferior parietal cortex	40, 39, 19	-51, -55, 40	1057	35.31
	L Middle/Inferior frontal gyrus	8, 10, 9, 45, 47, 46, 6	-42, 38, -11	1589	26.99

	Middle temporal gyrus	21, 22	-60, -40, -5	384	26.70
	R Inferior parietal cortex	40	48, -58, 46	195	20.36
	Cerebellum		15, -79, -26	61	17.15
	PCC	31	-6, -37, 40	57	13.95
Midline network (IC20)	ACC	32, 24	-3, 23, 28	387	23.81
	L Supramarginal gyrus	40	-63, -34, 37	324	22.06
	R Middle frontal gyrus	10, 9	30, 53, 22	357	21.73
	R Supramarginal gyrus	40, 2	60, -28, 28	314	21.36
	L Middle frontal gyrus	10, 9, 46	-39, 38, 25	433	19.98
	PCC/Precuneus	31, 5	9, -34, 46	205	17.31
	R Insula	13	42, 8, 4	133	15.78
	L Insula	13	-33, 17, 7	70	15.70
Posterior default- mode network (IC21)	Precuneus	31, 30, 7, 29, 23	-6, -52, 13	1262	32.92
	R Middle temporal gyrus	39, 19	51, -61, 22	375	24.05
	Medial frontal gyrus	10, 11, 32	-3, 50, -2	274	23.12
	L Middle temporal gyrus	39, 19	-45, -70, 28	319	20.13
	L Parahippocampal gyrus	36, 37, 20	-27, -34, -20	185	19.51
	R Middle frontal gyrus	8	-24, 26, 49	183	19.29
	L Middle frontal gyrus	8	27, 32, 46	151	18.81
	R Parahippocampal gyrus	35, 36	24, -19, -20	171	17.64
	Thalamus		6, -13, 7	66	15.55
Anterior default- mode network (IC29)	Medial frontal gyrus	10, 9, 32, 24, 8	6, 59, 13	2146	38.26
	PCC/Precuneus	31	-6, -52, 28	208	24.11
	Middle cingulate gyrus	24	3, -16, 37	59	19.37
	L IFG	47, 45, 38	-45, 29, -8	271	18.51
	Middle temporal gyrus	21	-60, -7, -20	88	17.39
	Superior occipital gyrus	19	21, -91, 28	84	16.86
	Angular gyrus	39, 40	-54, -61, 28	118	16.27
	R IFG	45	51, 29, -2	30	14.69

Supplementary figure 1

Functional networks identified from the ICA. All images are thresholded at $p < 1 \times 10^{-10}$ FWE-corrected for multiple comparisons. Color bars depict T values.



Capítulo 3. Discusión

El objetivo principal de esta tesis es el de aportar datos empíricos sobre la modulación que ejercen las diferencias individuales en el SAC sobre la actividad cerebral asociada al control cognitivo. Para ello se ha estudiado la actividad de regiones discretas y redes cerebrales durante tareas que implican procesos relacionados con el control cognitivo (inhibición y cambio de set) y la relación entre dicha actividad y las diferencias individuales en el rasgo asociado al SAC, la Sensibilidad a la Recompensa (SR).

En el primer estudio se aplicó un paradigma de cambio de set cognitivo (Task-switching) que mostró el patrón de activación esperado para el procesamiento de la señal de cambio, con un incremento de actividad del estriado, el ACC y regiones prefrontales laterales incluyendo el DLPFC y el IFG. También se encontró actividad en áreas atencionales a nivel parietal, en el PCC y en áreas visuales. De forma consistente con lo esperado, el SAC mostró una asociación con la actividad de las regiones implicadas en los procesos de control cognitivo. En concreto, las diferencias individuales en SR correlacionaron negativamente con la actividad del ACC, el DLPFC, el IFG y el estriado ventral, en la misma línea de los hallazgos previos en tareas de memoria de trabajo (J. R. Gray y Braver, 2002; J. R. Gray y cols., 2005) y replicando en parte los resultados del estudio previo sobre cambio atencional (Ávila y cols., 2012).

Por un lado, tanto los estudios previos de memoria de trabajo y cambio atencional como el estudio de cambio de set presentado en esta tesis muestran una correlación negativa del ACC con las puntuaciones en SR. Sin embargo, en el estudio de Ávila y cols. (2012) la correlación en el ACC se localizó en una región más ventral, mientras que en el caso del estudio actual y de los anteriores sobre memoria de trabajo la relación se encontraba en el ACC dorsal. La región del ACC dorsal ha sido típicamente asociada al procesamiento cognitivo, en contraposición a la función afectiva que se atribuye a la porción ventral (Bush y cols., 2000; Steele y Lawrie, 2004). Sin embargo, esta región responde también a aspectos de la recompensa (Braver y cols., 2014) y su actividad durante el control cognitivo es sensible a la introducción de contingencias motivacionales (Boehler y cols., 2014). La relación entre la SR y la

actividad del ACC en diferentes paradigmas de control cognitivo apoya el papel de esta región en la interacción entre procesos cognitivos y disposiciones motivacionales.

En segundo lugar, las asociaciones negativas entre SR y áreas de la corteza prefrontal lateral y la corteza parietal son consistentes con los hallazgos de Gray y cols. (2005) en un paradigma N-back, los cuales interpretaron dicho resultado como una prueba de una mejor “eficiencia cognitiva” asociada a una mayor sensibilidad del SAC, es decir, que los individuos con mayor SR necesitaban un nivel de activación menor (y en consecuencia una menor dedicación de recursos atencionales) para lograr los mismos niveles de ejecución conductual. En cambio, en el procedimiento anterior de cambio cognitivo realizado en nuestro laboratorio, las puntuaciones en SR se asociaron a mayor actividad a nivel del IFG y el estriado (Ávila y cols., 2012). Dado que en ninguno de estos estudios se encontró una asociación entre la SR y la conducta, es difícil dar una interpretación efectiva a esta discrepancia. Una posibilidad, sin embargo, es que la tarea utilizada haya impuesto diferentes demandas cognitivas en uno y otro caso.

La tarea de cambio cognitivo utilizada en el estudio de Ávila y cols. (2012) se caracterizaba por un elevado porcentaje de ensayos de cambio, lo cual exigía la actualización constante de las reglas de respuesta. Se ha propuesto que en este tipo de diseños los participantes tienden a preparar la tarea a realizar en cada ensayo, es decir, que la actualización de las reglas de respuesta y los objetivos de la tarea ocurren en todos los ensayos, incluyendo los ensayos de repetición (Brass y von Cramon, 2004), por lo que se observan pocas diferencias entre ambos tipos de ensayo (De Baene y Brass, 2013; Gruber, Karch, Schlueter, Falkai, y Goschke, 2006; Ruge, Braver, y Meiran, 2009). En cambio, los diseños que permiten una estabilización del set cognitivo antes de la presentación de la señal de cambio, como el utilizado en este trabajo, son más susceptibles de encontrar diferencias entre condiciones, tal como se aprecia en los presentes resultados. En relación al SAC, es posible que estos dos tipos de tarea se asocien con demandas cognitivas distintas. Por ejemplo, se puede especular que las tareas con cambios frecuentes exigen un modo de control más proactivo en términos de la propuesta del DMC (Braver, 2012) al exigir una preparación constante del set cognitivo, mientras que las tareas con cambios infrecuentes pueden favorecer un modo de control reactivo (esto es, el cambio sólo se prepara cuando aparece la señal). Por tanto, es posible que las diferencias entre ambos estudios vengan dadas por una diferencia entre las demandas cognitivas de las tareas.

En el segundo estudio presentado en esta tesis se utilizó un paradigma Go/No-go para estudiar la relación entre el SAC y la inhibición de respuesta así como el procesamiento de estímulos infrecuentes. Los resultados mostraron la actividad de las regiones cerebrales típicamente asociadas con la inhibición como el IFG, ACC, DLPFC y estriado (Criaud y Boulinguez, 2013; Swick y cols., 2011), con una asociación diferencial del IFG derecho e izquierdo con el procesamiento de estímulos no-go y estímulos infrecuentes, respectivamente. Las puntuaciones en SR modularon la actividad de ambas regiones en aquellas condiciones en las que estaba implicada cada una. Más aun, las diferencias individuales en SR se asociaron a una mayor variabilidad en la ejecución de la tarea y mediaron la relación entre el IFG izquierdo y la variabilidad en los tiempos de reacción.

La asociación positiva entre el IFG y la SR es consistente con el estudio de cambio cognitivo de Ávila y cols. (2012), pero no así con los resultados relativos al cambio atencional presentados en esta tesis. En este caso, sin embargo, este incremento de actividad se asoció a un incremento en la variabilidad de los TRs, un indicador conductual de una peor ejecución que se ha asociado con fluctuaciones en la atención sostenida (Stuss y cols., 2003). Es más, esta relación estaba mediada en el caso del IFG izquierdo por las puntuaciones en SR, por lo que es posible que se tratase de un incremento de actividad compensatorio para lograr un nivel similar de inhibiciones correctas. Desde el punto de vista de las demandas de la tarea, la tarea Go/No-go del presente trabajo exige una actualización flexible y rápida de las respuestas (y de la inhibición de las mismas) en función de los estímulos que se presentan. Es posible que este tipo de tarea requiera para su correcta ejecución una flexibilidad del sistema cognitivo que minimice la influencia de la experiencia previa con los estímulos presentados, es decir, un desenganche cognitivo que permita responder a la rápida presentación de los estímulos, de modo similar a lo que podría ocurrir con un paradigma de Task-switching con cambios frecuentes como el utilizado en Ávila y cols. (2012). Aunque no existen diferencias en la ejecución de las tareas en función de SR, estudios conductuales previos han mostrado que la SR se relaciona con una mayor facilidad para el desenganche cognitivo en condiciones de cambio atencional (Avila y cols., 2003) y en una menor interferencia de los atributos o estímulos distractores (Avila y Parcet, 1997; Poy y cols., 2004). Un sistema cognitivo que favorezca la flexibilidad permitiría una ejecución correcta, sin embargo, esta flexibilidad puede venir acompañada de una

mayor distractibilidad (Cools y D'Esposito, 2011), que se manifestaría a nivel conductual a través de una ejecución inconsistente o variable.

En el tercer estudio se utilizó un paradigma de Señal de Stop para estudiar las redes cerebrales asociadas a la inhibición de respuesta (tanto correcta como incorrecta) y el papel modulador de la SR sobre dichas redes. El análisis de las redes funcionales de la tarea mostró que la emisión de una respuesta motora se asocia con la activación de redes motoras, mientras que la inhibición correcta e incorrecta se asocia con la actividad de redes de control atencional (fronto-parietales y cíngulo-opercular) y con una deactivación de la red de activación por defecto (DMN, del inglés: Default-mode network). A nivel conductual, se encontró una relación entre la SR y una mayor variabilidad en los TRs de la tarea, pero no hubo relación ni con la eficiencia del proceso inhibitorio ni con el uso de estrategias de respuesta. El estudio se sugiere en concordancia con lo propuesto a partir del modelo de Patterson y Newman (1993). Los resultados mostraron que, durante un fallo de inhibición, la SR se asocia con un incremento en la actividad de redes motoras y con una reducción de activación en las redes atencionales, mientras que durante la inhibición correcta se observan reducciones de activación en redes atencionales y en la DMN.

Estos resultados sugieren que uno de los mecanismos de desinhibición en los individuos con elevada SR puede ser una supresión deficiente de la respuesta motora, manifestada como una actividad más intensa de las redes motoras en los ensayos en los que se presenta una señal de stop pero no se consigue inhibir la respuesta. Por otro lado, la reducción en la actividad de las redes asociadas al control atencional y el procesamiento del error pueden reflejar una atención disminuida a las señales contextuales y una reducida reflexión sobre el impacto de dichas señales, dificultando así la regulación de la conducta. Dado que las redes identificadas sobre las que se ha encontrado una asociación con el SAC están implicadas en multitud de procesos cognitivos, sería interesante ver en el futuro si estas relaciones se replican en otros paradigmas experimentales.

Interpretación global de los resultados

En términos globales, las tareas de control cognitivo utilizadas en esta tesis han revelado la actividad de regiones cerebrales comunes a los procesos de inhibición y cambio. De forma consistente con la evidencia previa (ver Robbins, 2007, para una revisión), ambas funciones se han relacionado con la actividad de áreas fronto-estriatales, implicando esencialmente al estriado, el ACC y la corteza prefrontal lateral. También se ha encontrado actividad a nivel de la corteza parietal y de redes fronto-parietales, que han sido habitualmente asociadas a funciones ejecutivas (Corbetta y Shulman, 2002). Además, la tarea de Señal de Stop mostró la actividad de una red cíngulo-opercular (referida en otros trabajos como *midline network*) que incluía el ACC y la región del IFG y la ínsula anterior, también denominada opérculo frontal. Esta red se ha relacionado previamente con los errores de inhibición y con el procesamiento de estímulos con baja probabilidad de aparición (Stevens y cols., 2009; Zhang y Li, 2012). La actividad de regiones comunes en las tres tareas pone de manifiesto la estrecha relación entre los procesos de inhibición y cambio, por lo que a pesar de la diferenciación formal que se hace entre estos procesos para su estudio, no debemos olvidar que pueden implicar funciones comunes en ambos paradigmas y en la conducta dirigida a metas en general (Bari y Robbins, 2013; Robbins, 2007). En ambos casos existen diversos programas de respuesta asociados a diferentes señales estímulares, de los cuales uno es más probable (la respuesta dominante o Go en los paradigmas de inhibición y la respuesta de la misma categoría en los paradigmas de cambio), mientras que el cambio de respuesta (o su supresión en el caso de las tareas de inhibición) es más costoso. Así, la inhibición de una respuesta puede entenderse también como un cambio conductual en respuesta a una señal estimular, de forma coherente con la implicación del IFG derecho no sólo en tareas de inhibición sino en otras tareas atencionales (Swick y Chatham, 2014). En definitiva, ambos procesos son necesarios para regular la conducta de forma flexible y orientarla hacia la consecución de un objetivo.

Las diferencias individuales en el SAC habían mostrado en estudios conductuales previos una influencia sobre la ejecución en tareas de inhibición y cambio. El SAC se había asociado, por un lado, con una mayor focalización en las respuestas recompensadas o dominantes, orientadas al objetivo de la tarea, lo cual facilita la

ejecución en tareas que exigen dicha focalización como las de condicionamiento apetitivo (Avila y Torrubia, 2008) pero dificulta el procesamiento de señales contextuales o aversivas si éstas compiten con la respuesta dominante (Avila y Parcet, 2001; Avila, 2001). Por otro lado, el SAC se ha relacionado con una mayor flexibilidad cognitiva que se traducía en una menor influencia de la experiencia previa con un estímulo a la hora de establecer nuevas asociaciones, lo cual se ha denominado desenganche cognitivo (Avila y cols., 2003; Avila y Parcet, 1997; Poy y cols., 2004). Estos dos procesos son aparentemente opuestos, por lo que la asociación de ambos con la SR puede parecer paradójica. ¿Cómo puede la SR favorecer simultáneamente la flexibilidad y la focalización? Se puede especular que la mayor focalización en los objetivos de la tarea favorece una menor atención a estímulos distractores u otra información irrelevante (desenganche), pero también un menor procesamiento de señales contextuales que pueden guiar la regulación de la conducta en el futuro, de acuerdo con la propuesta de Patterson y Newman (1993). Por tanto, el SAC puede facilitar o empeorar la ejecución conductual en función de las demandas de la tarea de una manera compleja. Así, un mejor desenganche cognitivo permite una mejor ejecución en tareas de cambio atencional que implican una respuesta (Avila y cols., 2003) pero dificulta una correcta ejecución en una tarea de Señal de Stop que exige atender a los estímulos contextuales (la señal de stop) para regular la conducta, que en este caso implica inhibir la respuesta (Avila y Parcet, 2001). De este modo, en ausencia de contingencias motivacionales, las demandas globales de la tarea determinan el objetivo de la misma y cómo el SAC modula los procesos implicados.

El patrón de resultados a nivel conductual que se ha encontrado en los estudios de esta tesis difiere de estos hallazgos previos, ya que muestra que la influencia del SAC, si se produce, no es sobre indicadores específicos de los procesos de cambio y de inhibición (costes de cambio, errores de comisión, SSRT) sino sobre la variabilidad en los TRs de la condición Go en las tareas de inhibición, considerado un indicador del funcionamiento ejecutivo a nivel más global (Stuss y cols., 2003) y que además determinaba un mayor número de errores durante la tarea, mientras que no se observaron asociaciones con la conducta en el caso del Task-switching. Este resultado, aunque inesperado, es coherente con la evidencia reciente que muestra que el patrón de ejecución conductual en tareas cognitivas asociado al TDAH se caracteriza precisamente por una mayor variabilidad en las respuestas (Adams y cols., 2011;

Carmona y cols., 2012; van Rooij y cols., 2015; Vaurio, Simmonds, y Mostofsky, 2009). Dado que existe una relación entre el SAC y este trastorno (Mitchell y Nelson-Gray, 2006), es posible que el patrón de ejecución asociado al SAC sea una manifestación subclínica del TDAH que refleje déficits similares. Una posibilidad que puede ser testada en estudios futuros es si esta mayor variabilidad se debe a un sesgo hacia la facilitación de la flexibilidad (desenganche) en determinadas condiciones, el cual se asocia con un incremento en la distractibilidad que se manifestaría en esta mayor variabilidad y en la comisión de un mayor número de errores en las condiciones de la tarea que no requieren flexibilidad sino focalización, como es el caso de la condición Go en las tareas de inhibición.

La relación entre las diferencias individuales en el SAC y la actividad cerebral ha mostrado un patrón de asociación complejo en los estudios presentados en esta tesis. En primer lugar, las regiones cerebrales asociadas con la SR coinciden con las que se proponen como sustratos cerebrales de los procesos estudiados: el estriado, el ACC y la corteza prefrontal lateral. Además, estas regiones han manifestado su interacción con los procesos motivacionales ante contingencias de recompensa durante el procesamiento cognitivo. Las puntuaciones en SR han mostrado asociaciones con estas regiones en los tres estudios presentados, tanto a nivel de áreas concretas como a nivel de redes funcionales. Este resultado refuerza el papel de dichas áreas en la integración de aspectos motivacionales y cognitivos en la regulación de la conducta, incluso en contextos en los que no existen contingencias motivacionales explícitas. Los resultados apoyan también un papel modulador del SAC sobre el procesamiento cognitivo que se manifiesta como una modulación de la actividad de las regiones cerebrales implicadas.

En los resultados encontrados destacan varios aspectos. En primer lugar, el patrón de asociaciones encontrado es complejo, ya que aparecen correlaciones en regiones comunes pero en direcciones opuestas. Por un lado, se encuentran correlaciones positivas entre la SR y la actividad en regiones de control cognitivo en una tarea Go/No-go (en particular en el IFG a nivel bilateral), de modo similar a los hallazgos de un estudio previo de cambio atencional (Avila y cols., 2012). Por otro lado, la tarea de cambio atencional y la tarea de Señal de Stop utilizadas en esta tesis muestran correlaciones negativas en el ACC, estriado, y corteza prefrontal lateral, de

forma consistente con los estudios previos de memoria de trabajo (J. R. Gray y Braver, 2002; J. R. Gray y cols., 2005). Considerando el patrón de resultados a nivel conductual, es poco probable que estas discrepancias se deban a su influencia directa sobre las diferencias individuales en la ejecución de las tareas, y dado que las correlaciones de distinto signo aparecen en tareas de inhibición y cambio, tampoco se pueden atribuir a una función específica asociada cada una. Sin embargo, es posible que los paradigmas experimentales utilizados estén imponiendo demandas cognitivas distintas o favoreciendo modos de control cognitivo diferentes, independientemente de que impliquen cambio o inhibición.

Como se ha señalado antes, la tarea de cambio de set utilizada por Ávila y cols. (2012) y la tarea Go/No-go utilizada en esta tesis comparten la característica de una presentación rápida de los estímulos después de cada respuesta, de modo que imponen una necesidad de actualización constante de las respuestas. En ambos casos, la respuesta dominante (el set de respuesta en un caso y la tendencia a la respuesta en el otro) viene establecida por el estímulo previo más que por una estrategia interna. En estos casos, los estudios conductuales habían demostrado una mayor capacidad en individuos con elevada sensibilidad a la recompensa para desengancharse de esa respuesta dominante y actualizar en función del estímulo presente (Ávila y cols., 2003; Ávila y Parcet, 1997; Pickering y Gray, 1999). En relación a estos resultados, ambas tareas se asocian con un incremento de la actividad a nivel del IFG que es mayor en individuos con altas puntuaciones en SR cuando las demandas cognitivas se incrementan. Este incremento en las demandas cognitivas se manifiesta en un coste de cambio en la tarea de cambio de set, así como en un incremento en el TR y el número de errores en la tarea Go/No-go ante los estímulos no-go y los go infrecuentes y puede entenderse, en general, como un cambio en el set cognitivo que requiere flexibilidad para su correcta ejecución.

Las tareas de cambio de set y Señal de Stop utilizadas en esta tesis presentan algunas diferencias respecto a las otras dos. En primer lugar, tanto la señal de cambio como la señal de stop se presentan de forma separada de los estímulos objetivo. En el caso del paradigma de Task-switching, en la tarea de Ávila y cols. (2012) se indicaba, mediante instrucciones explícitas, la dimensión a la que había que responder en cada ensayo (aparecían las palabras “color” o “forma”). En cambio, en la versión utilizada en esta tesis la señal de cambio o repetición era una señal arbitraria y que se presentaba de manera separada, de modo que no requería una respuesta sino la puesta en marcha de

procesos de preparación para responder a la siguiente secuencia de ensayos. En el caso de la inhibición, mientras que en la tarea Go/No-go es el propio estímulo el que se asocia con la inhibición de respuesta (de modo que un estímulo no-go siempre requiere inhibición), en la tarea de Señal de Stop, la presentación de la señal se produce después de un intervalo de tiempo desde la presentación del estímulo Go y lo hace en una modalidad sensorial diferente. Esto supone además que un estímulo Go puede convertirse en Stop de forma impredecible. En relación a este punto, la tarea de Señal de Stop supone una situación de doble tarea (*dual-task*) en la que se puede responder de dos formas distintas a un mismo estímulo (dando o inhibiendo la respuesta) en función de la presentación de una señal. Se ha sugerido que esta característica de la tarea de Señal de Stop puede implicar que los procesos cognitivos involucrados en su ejecución sean similares, pero no idénticos, a los de un paradigma Go/No-go, y que pueden asociarse a correlatos cerebrales parcialmente distintos (Swick y cols., 2008). La situación de doble tarea puede favorecer la focalización en aquella más probable, de acuerdo con el modelo de Patterson y Newman (1993).

Otro aspecto relevante de la ejecución conductual asociado a la SR es el efecto de preparación derivado de las expectativas cognitivas (Avila y Parcet, 2002; Avila, 1995). Una mayor SR se relaciona con una focalización en la respuesta más probable en función de las expectativas, por lo que aquellos individuos con mayor SR tenderán a preparar la respuesta que perciban como más probable. La probabilidad de que esta expectativa tenga efecto se incrementa en aquellas tareas en las que existe un tiempo de preparación de la respuesta, es decir un intervalo para que la expectativa pueda producirse (Avila y Parcet, 2002; Derryberry y Reed, 1994). Este aspecto puede afectar al tipo de respuesta que se prepara, que tendería a ser la respuesta dominante dada su mayor frecuencia, o llevar a una mayor influencia de las expectativas sobre la ejecución conductual (por ejemplo, si han pasado varios ensayos sin señal de stop el participante puede pensar que su aparición es más probable y focalizarse en la respuesta que cree que va a ser requerida). El papel de las expectativas durante la ejecución de la tarea es un aspecto a tener en cuenta en estudios futuros.

Las características señaladas para estas últimas tareas (Task-switching y Señal de Stop) implican que, para su correcta realización, sea necesario un mayor mantenimiento de las reglas de la tarea en memoria de trabajo. En el caso de Task-switching, es necesario recordar la regla de respuesta que se ha seguido en cada

secuencia y actualizarla en el momento en que aparece la señal de cambio, mientras que esto no es necesario en la tarea utilizada en Ávila y cols. (2012) dado que las reglas de respuesta se indicaban en cada ensayo de forma explícita. Estudios previos han mostrado que las señales que indican cambio o repetición, en lugar de indicar la tarea concreta a realizar, requieren un mayor control endógeno para generar el set de tarea que se debe aplicar tras la señal (Forstmann y cols., 2005), además de que el uso de símbolos arbitrarios como señales de cambio se relaciona con una mediación verbal a la hora de procesar la señal (Kiesel y cols., 2010). Por tanto, es posible que la preparación de un nuevo set cognitivo en la tarea de Task-switching utilizada en esta tesis requiera de estos procesos y de un mantenimiento de las reglas de respuesta orientado a focalizar la atención en la nueva tarea.

En el caso de la tarea de Señal de Stop puede haber también una mayor necesidad de mantenimiento de las reglas de la tarea. En primer lugar, el uso de una tarea de tiempo de reacción de elección (en comparación con una tarea de tiempo de reacción simple como en Go/No-go) implica que la tarea primaria a realizar es más compleja. En segundo lugar, tal como se acaba de señalar, la relación entre los estímulos y la respuesta asociada a los mismos no es siempre la misma a lo largo del experimento, puesto que un estímulo Go se puede convertir en no-go si se presenta la señal de stop. Ante estas relaciones estímulo-respuesta inconsistentes, es posible que sea necesario mantener de manera sostenida las reglas de respuesta de la tarea en la memoria de trabajo. De acuerdo con esto, las tareas que requieren un mantenimiento y manipulación de la información en la memoria de trabajo, como es el caso de la tarea *N-back*, muestran también correlaciones negativas entre la actividad cerebral asociada a la tarea y las diferencias individuales en SR (J. R. Gray y Braver, 2002; J. R. Gray y cols., 2005).

Así, se puede hipotetizar que la relación entre las diferencias individuales en SR y la actividad cerebral ligada al control cognitivo estaría en función de las demandas cognitivas de la tarea, de modo que aquellas tareas que favorezcan el desenganche cognitivo de la experiencia previa cuando ésta es irrelevante (bien porque las señales son explícitas, o bien porque las relaciones estímulo-respuesta son consistentes durante la tarea) se relacionan con un incremento de actividad en regiones de control cognitivo en individuos con mayor SR (especialmente en el IFG). Por el contrario, cuando es necesario el mantenimiento de la información previa relacionada con la conducta a

realizar (porque el significado de un estímulo depende del contexto pasado y actual en el que se presenta), se observan reducciones de actividad en aquellos participantes con mayor sensibilidad del SAC. Estos dos tipos de demanda cognitiva se pueden relacionar, de manera especulativa, con el carácter dual del patrón de procesamiento cognitivo atribuido al SAC, asociando el primero a la flexibilidad y el segundo a la focalización. En este sentido, se ha propuesto que estas dos funciones, flexibilidad y focalización, dependen de la interacción entre regiones de un circuito fronto-estriatal de modo que la entrada de nueva información al córtex está mediada por la actividad del estriado y sus conexiones con diferentes áreas frontales, mientras que la focalización vendría dada por el control *top-down* que estas regiones corticales ejercen sobre el estriado (Aarts y cols., 2011). De esta forma, la información contextual (ya sea de tipo motivacional, como en el caso de la recompensa, o de tipo cognitivo como en el caso de señales predictivas) accede en un primer momento a las representaciones de la corteza, la cual regula la focalización del procesamiento cognitivo en dicha información. La SR se relacionaría con el funcionamiento de este circuito, favoreciendo una de las dos funciones dependiendo del tipo de tarea a realizar y modulando la actividad de las áreas cerebrales implicadas en una dirección u otra.

Además del tipo de tarea, otro factor a tener en cuenta es el grado de control cognitivo que la tarea exige en términos de dedicación de recursos atencionales. Cools y d'Esposito (2011) proponen que las diferencias individuales en los niveles basales de dopamina en el estriado se relacionan con diferencias en el grado de control cognitivo en el que se alcanza una ejecución óptima. Recientemente se ha mostrado que el efecto de la recompensa sobre la actividad de regiones frontales laterales y mediales es máximo cuando las demandas cognitivas de la tarea se encuentran en un nivel medio, en contraposición a tareas muy fáciles o muy difíciles en las que la recompensa tiene un efecto menor (Bahmann, Aarts, y D'Esposito, 2015). Del mismo modo, tareas con distinto nivel de exigencia en cuanto al grado de control cognitivo a ejercer podrían mostrar efectos distintos en relación a SR. Por ejemplo, en un estudio previo de memoria de trabajo, se encontró una relación entre la ejecución de la tarea y la Extraversión sólo en condiciones de doble tarea, es decir, cuando se requería un mayor grado de control cognitivo (Lieberman y Rosenthal, 2001). Por tanto, los efectos de la SR sobre el control cognitivo pueden estar en función del grado de control cognitivo

requerido y del tipo de operación que deba llevarse a cabo (flexibilidad o focalización), más que del proceso específico al que se asocia la tarea.

Un segundo aspecto a destacar en los presentes resultados es el hallazgo de una relación de mediación entre las diferencias individuales en el SAC, la actividad cerebral y la conducta. Este resultado indica que la relación entre cerebro y conducta puede verse afectada por factores de diferencias individuales. Los incrementos en la variabilidad de la ejecución en tareas cognitivas habían sido relacionados previamente con lesiones a nivel frontal (Picton y cols., 2007; Stuss y cols., 2003) y también con incrementos de actividad en regiones frontales (Bellgrove, Hester, y Garavan, 2004). Por tanto, este resultado permite hipotetizar una relación entre una mayor sensibilidad del SAC y un marcador de mayor distractibilidad en la ejecución, que se manifiesta a nivel cerebral como un incremento en la actividad de la corteza prefrontal lateral. Dada la consistente asociación entre la variabilidad en la ejecución y el TDAH, este resultado también apoya el uso del SAC como modelo de estudio en población sana de los déficits que caracterizan a este trastorno.

Finalmente, es importante remarcar también la relación encontrada entre la SR y la actividad no sólo de regiones cerebrales concretas sino también de redes funcionales. De manera relevante, las diferencias individuales en el SAC podrían modular la actividad de redes atencionales y motoras de forma congruente con el modelo de Patterson y Newman (1993). El estudio del papel del SAC en la actividad de redes cerebrales ha sido escaso, en parte dada la novedad de la técnica. Hasta el momento, únicamente un estudio anterior ha explorado la modulación de redes cerebrales por parte del SAC en contextos con contingencias motivacionales (Costumero y cols., 2014). En este estudio se mostró que, ante la posibilidad de obtener recompensas, se observaba un incremento de actividad en la red fronto-parietal derecha y una reducción de actividad en la DMN. Ambos cambios eran más marcados en individuos con elevada SR. En el tercer estudio presentado en esta tesis se muestra el papel modulador de la SR sobre redes atencionales y motoras durante una tarea de control cognitivo, complementando así los resultados previos. En conjunto, estos dos estudios muestran que las diferencias individuales en el SAC se relacionan con un incremento de la actividad asociada al procesamiento atencional hacia los estímulos o las señales de recompensa, mientras que ante una señal contextual que aparece en presencia de una respuesta dominante esta relación se invierte. Por tanto, estos resultados apoyan el patrón de procesamiento

cognitivo asociado al SAC: focalización en la recompensa o respuesta dominante y desenganche cognitivo de estímulos o señales secundarias. De esta forma, un SAC hiperactivo facilita o dificulta la ejecución de una tarea en función del contexto motivacional y las demandas cognitivas.

¿Cómo se relacionan estos mecanismos cognitivos asociados al SAC con una mayor sensibilidad a la recompensa? Tal como se ve en los estudios conductuales, el SAC determina una mayor focalización no sólo en las respuestas recompensadas sino también en las respuestas más probables en función de las expectativas y demandas cognitivas (ver apartado 2.2 de la introducción). Este patrón indica que el efecto motivacional del SAC está asociado a un patrón de procesamiento cognitivo que afecta a todo tipo de tareas, involucren o no contingencias motivacionales. Una mayor focalización en las respuestas más probables incrementa la posibilidad de acertar y por tanto de obtener recompensas (incluso en una tarea no recompensada de forma explícita se puede considerar que la ejecución correcta es reforzante mientras que el error sería aversivo). Por otro lado, una mayor flexibilidad cognitiva puede facilitar el establecimiento de nuevas asociaciones que favorezcan la obtención de recompensas futuras, especialmente si estas asociaciones son apetitivas. Estos patrones de procesamiento cognitivo pueden favorecer las conductas de aproximación mediadas por el SAC, llevando a la manifestación conductual de las diferencias individuales en la sensibilidad a la recompensa. Así, el rasgo de personalidad asociado al SAC se relaciona con diferencias individuales tanto en aspectos motivacionales como cognitivos.

Por último, es necesario tener en cuenta algunas limitaciones de los estudios presentados a la hora de interpretar y generalizar los resultados obtenidos. Existe un problema importante en los estudios de diferencias individuales debido a que las muestras pequeñas causan una pérdida de potencia estadística, lo cual unido a los estrictos umbrales de significación usados en neuroimagen causa un incremento en la probabilidad de falsos negativos o error Tipo II (Yarkoni, 2009). Muchos estudios de diferencias individuales en neuroimagen tienen muestras de entre 15 y 20 participantes, un tamaño que es suficiente para detectar efectos intra-sujeto pero que dificulta mucho el hallazgo de correlaciones a nivel entre-sujetos a no ser que éstas sean muy altas, algo que tampoco es muy probable dado el tipo de variables con las que se está trabajando, como los rasgos de personalidad (Yarkoni y Braver, 2010). Por tanto, especialmente en

el primer estudio presentado, el uso de una muestra pequeña ($N = 28$) puede haber limitado los resultados encontrados. Los tamaños de las muestras de los otros dos estudios son mayores ($N = 60$ y $N = 50$), y además el uso de técnicas de reducción de dimensiones como el análisis de componentes independientes o el planteamiento de hipótesis más específicas contribuye a reducir el problema de la potencia estadística. Sin embargo, será necesario ampliar las muestras en el futuro y ver si los resultados se replican para poder afirmarlos con seguridad. Otra posible limitación tiene que ver con el carácter correlacional de los estudios, que hace imposible establecer relaciones causales. Sin embargo, sí que permiten plantear hipótesis que se puedan probar en el futuro de forma experimental. Además, el uso de procedimientos estadísticos como los análisis de mediación puede contribuir también a esclarecer la naturaleza de las relaciones encontradas.

En resumen, los resultados de esta tesis muestran el papel modulador de las diferencias individuales en SR sobre la actividad cerebral asociada al control cognitivo. La forma en que esta modulación tiene lugar no parece ser dependiente del proceso estudiado (cambio o inhibición) sino de las demandas cognitivas de la tarea en términos de flexibilidad y focalización. Por tanto, una pregunta que cabe plantearse es mediante qué mecanismos tiene lugar esta modulación. Dada la relación de la dopamina con el SAC, la motivación y el control cognitivo, el sistema dopaminérgico parece ser un candidato para este papel. En general estos resultados pueden ser relevantes para la comprensión de las relaciones entre cognición, motivación y conducta, así como para profundizar en la descripción y caracterización del patrón de control cognitivo asociado a la sensibilidad a la recompensa.

Conclusiones

Las investigaciones presentadas en esta tesis nos permiten concluir que:

1. Las tareas de control cognitivo de inhibición y cambio atencional se asocian con la actividad de áreas cerebrales comunes, que incluyen el estriado, el ACC, la corteza prefrontal lateral (IFG y DLPFC) y la corteza parietal, tanto a nivel de regiones discretas como de redes funcionales.
2. La actividad de las regiones de control cognitivo durante las tareas de inhibición y cambio está modulada por las diferencias individuales en la sensibilidad del SAC.
3. Los efectos específicos de la SR sobre la actividad cerebral asociada al control cognitivo son complejos y parecen ser dependientes de las características de la tarea y las demandas cognitivas y de dedicación de recursos que ésta impone:
 - a. Las diferencias individuales en SR se asocian a una reducción en la actividad del ACC, el córtex prefrontal lateral (IFG y DLPFC) y el estriado durante el procesamiento de una señal de cambio en un paradigma de Task-switching con cambios infrecuentes.
 - b. Las diferencias individuales en SR se asocian a un incremento de actividad del IFG derecho e izquierdo durante el procesamiento de estímulos no-go y estímulos infrecuentes, respectivamente.
 - c. Las diferencias individuales en SR se asocian a una reducción en la actividad de redes atencionales ante la presentación de una señal de stop, así como a incrementos de actividad en redes motoras en ensayos stop donde no se consigue inhibir la respuesta.
4. La SR se asocia a un patrón de ejecución conductual caracterizado por una mayor variabilidad en los tiempos de respuesta de la tarea, lo cual a su vez conduce a cometer un mayor número de errores.
5. La relación entre los marcadores de ejecución conductual (en concreto la variabilidad en los TRs) y la actividad de áreas de control cognitivo (en concreto el IFG izquierdo) está mediada por las diferencias individuales en SR.

Capítulo 4. Líneas de investigación futuras

El estudio de las interacciones entre procesos motivacionales y cognitivos es uno de los campos de la neurociencia cognitiva que actualmente despierta más interés entre los investigadores (Braver y cols., 2014). Dentro de este campo, la incorporación de la perspectiva de las diferencias individuales en personalidad se encuentra todavía en sus comienzos. En este sentido, las ideas derivadas de la TSR pueden hacer importantes aportaciones dado que establecen, por un lado, la base motivacional de los rasgos de personalidad más fundamentales, y por otro, unas bases biológicas para dichos rasgos que pueden guiar la formulación de hipótesis a nivel de actividad cerebral. Los estudios presentados en esta tesis aportan evidencia de la relación entre las diferencias individuales en la sensibilidad de los sistemas propuestos por Gray y los procesos de control cognitivo, tanto a nivel de conducta como de actividad cerebral. Sin embargo, plantean también multitud de preguntas, algunas de las cuales pueden orientar el desarrollo de futuras líneas de investigación.

En primer lugar, los resultados presentados aquí se observan en tareas de control cognitivo sin contingencias motivacionales, por lo que se podrían complementar con el estudio de la relación entre el SAC y el control cognitivo en presencia de recompensas, así como contrastando directamente la ejecución y la actividad cerebral en diferentes contextos motivacionales (apetitivos, aversivos y neutros) y analizar cómo la SR se asocia con las variables de interés en función de la presencia y el tipo de contingencias.

Por otro lado, dado el complejo patrón de asociaciones entre la SR y la actividad cerebral encontrado en esta tesis, es necesario un estudio más sistemático de las condiciones en las que la SR tiene influencia sobre la actividad cerebral y la conducta, no sólo en relación a la presencia de incentivos sino también en términos de las demandas de la tarea. En este sentido, hay diversos factores que pueden afectar a la relación entre la SR y el control cognitivo. Los resultados de esta tesis sugieren que las demandas de la tarea en términos de focalización y flexibilidad cognitiva determinan el tipo de asociación que se establece entre la SR y la actividad de regiones frontales, por lo que éste parece ser un factor importante a tener en cuenta en el diseño de nuevos paradigmas. Para contribuir a la caracterización de esta relación, se podrían utilizar

paradigmas experimentales que contrastaran condiciones que exigieran una actualización constante de la información relevante para la tarea con condiciones que exigieran un mantenimiento de dicha información, incluso en presencia de distractores. Un segundo factor a tener en cuenta en relación a la SR es el papel de las expectativas, por lo que el estudio de los procesos cognitivos en condiciones con señales predictivas asociadas a los objetivos de la tarea podría contribuir al análisis de los procesos que guían la conducta de los individuos con mayor SR. En tercer lugar, debería considerarse el grado de control cognitivo a ejercer (es decir, en qué medida la tarea exige la dedicación de recursos cognitivos) como un factor que puede afectar a la relación entre las diferencias individuales y la actividad cerebral durante el control cognitivo. Finalmente, un aspecto importante hace referencia a la conducta que se establece como dominante y su relación con los objetivos globales y locales de la tarea. En este sentido, se ha demostrado que el efecto beneficioso de la recompensa es específico de la respuesta recompensada, y puede incluso perjudicar la ejecución de una tarea si dicha respuesta no es congruente con los objetivos (Padmala y Pessoa, 2010). En relación a la SR, esto puede tener implicaciones según si la respuesta que se establece como dominante (mediante recompensas o de otras formas) es congruente o no con el objetivo general de la tarea. Por tanto, para el diseño de nuevos paradigmas experimentales se deberán tener en cuenta estos factores si queremos caracterizar el papel del SAC durante el control cognitivo.

Otro punto que podría estudiarse con más profundidad es la asociación de la SR con la variabilidad en los tiempos de reacción durante la ejecución de las tareas. En este sentido, sería interesante analizar bajo qué condiciones se encuentra esta relación y cómo una mayor variabilidad en la conducta se asocia con otros marcadores conductuales y con la actividad cerebral. De la misma forma, se podría explorar si factores como la introducción de recompensas, que generalmente tienden a asociarse con mejoras en la ejecución conductual, son capaces de reducir esta variabilidad.

En línea con el papel propuesto para la dopamina en la relación entre el SAC y el control cognitivo, un campo que requiere mayor atención es el estudio de las relaciones entre la actividad de este neurotransmisor, las diferencias individuales y la actividad cerebral. En este sentido, estudios previos han relacionado la SR con diferencias genéticas relacionadas con los receptores de dopamina y con la enzima COMT (S. H. Lee, Ham, Cho, Lee, y Shim, 2008; Reuter, Schmitz, Corr, y Hennig,

2006). Así, la introducción de factores genéticos en los estudios que relacionan el SAC con la actividad cerebral podría aportar evidencia sobre los posibles mecanismos mediante los que las diferencias individuales ejercen su modulación. Los estudios farmacológicos con agonistas y antagonistas de la dopamina en tareas de control cognitivo también podrían ser de utilidad en este sentido, especialmente en combinación con datos genéticos y de diferencias individuales.

Finalmente, un aspecto relevante es la aplicación de los conocimientos obtenidos desde el estudio de las diferencias individuales a la investigación clínica. El SAC se ha relacionado con patologías como el TDAH (Mitchell y Nelson-Gray, 2006; Nigg, 2001), el consumo de sustancias y la adicción (Boog y cols., 2014; Franken y cols., 2006; Knyazev, 2004; Pardo y cols., 2007; Yen y cols., 2012), el trastorno bipolar (Alloy y cols., 2008, 2009; Fletcher, Parker, y Manicavasagar, 2013; Salavert y cols., 2007), trastornos alimentarios (Glashouwer y cols., 2014; Matton y cols., 2013, 2015), trastornos de personalidad (Bijttebier y cols., 2009; Pastor y cols., 2007; Taylor y cols., 2006) y la depresión (Kasch, Rottenberg, Arnow, y Gotlib, 2002b; Pinto-Meza y cols., 2006). El estudio de las diferencias individuales a nivel cerebral en pacientes con estas patologías, así como su comparación con los patrones de asociación encontrados en individuos sanos, puede contribuir al desarrollo de modelos neuropsicológicos que expliquen estas alteraciones.

El grupo de investigación en el que me encuentro está diseñando y llevando a cabo proyectos en algunas de las líneas mencionadas. Por ejemplo, se está estudiando el efecto de diferentes manipulaciones motivacionales en tareas de control cognitivo, asociando la recompensa a estímulos objetivo o a estímulos distractores, de modo que es posible analizar el efecto de la recompensa en función de si ésta es congruente o incongruente con los objetivos de la tarea. También se están realizando estudios con variaciones paramétricas en el valor de la recompensa. Todos estos resultados permitirán entender mejor cómo la recompensa influye sobre el control cognitivo en diferentes condiciones motivacionales y cognitivas, además de estudiar el papel de las diferencias individuales en estas relaciones. Estos procedimientos se están llevando a cabo con participantes sanos, pero también con pacientes con adicción a la cocaína, para comparar los patrones de asociación entre pacientes y controles y caracterizar mejor los déficits que se observan en los primeros. Todos estos estudios nos permitirán contribuir al desarrollo de la investigación tanto sobre la personalidad como sobre la interacción

entre motivación y cognición, en su funcionamiento normal y patológico, y sus correlatos cerebrales.

Bibliografía

A

- Aarts, E., Roelofs, A., Franke, B., Rijpkema, M., Fernández, G., Helmich, R. C., & Cools, R. (2010). Striatal Dopamine Mediates the Interface between Motivational and Cognitive Control in Humans: Evidence from Genetic Imaging. *Neuropsychopharmacology*, *35*, 1943–1951.
- Aarts, E., van Holstein, M., & Cools, R. (2011). Striatal Dopamine and the Interface between Motivation and Cognition. *Frontiers in Psychology*, *2*, 163.
- Aarts, E., Wallace, D. L., Dang, L. C., Jagust, W. J., Cools, R., & D'Esposito, M. (2014). Dopamine and the cognitive downside of a promised bonus. *Psychological Science*, *25*, 1003–9.
- Adams, Z. W., Roberts, W. M., Milich, R., & Fillmore, M. T. (2011). Does Response Variability Predict Distractibility among Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Psychological Assessment*, *23*(2), 427–436.
- Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Walshaw, P. D., Cogswell, A., Grandin, L. D., Hughes, M. E., ... Hogan, M. E. (2008). Behavioral Approach System and Behavioral Inhibition System sensitivities and bipolar spectrum disorders: prospective prediction of bipolar mood episodes. *Bipolar Disorders*, *10*(2), 310–22.
- Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Walshaw, P. D., Gerstein, R. K., Keyser, J. D., Whitehouse, W. G., ... Harmon-Jones, E. (2009). Behavioral Approach System (BAS) - Relevant Cognitive Styles and Bipolar Spectrum Disorders: Concurrent and Prospective Associations. *Journal of Abnormal Psychology*, *118*(3), 459–471.
- Allport, A., & Wyllie, G. (1999). Task-switching: positive and negative priming of task-set. In G. W. Humphreys, J. Duncan, & A. Treisman (Eds.), *Attention, space and action: studies in cognitive neuroscience* (pp. 273–296). Oxford: Oxford University Press.
- Allport, A., & Wyllie, G. (2000). Task-switching, stimulus-response bindings and negative priming. In S. Monsell & J. Driver (Eds.), *Control of Cognitive Processes: Attention and Performance XVIII* (pp. 35–70). MIT Press.
- Arias-Carrión, O., Stamelou, M., Murillo-Rodríguez, E., Menéndez-González, M., & Pöppel, E. (2010). Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International Archives of Medicine*, *3*, 24.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(4), 170–7.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014a). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(4), 177–185.

- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014b). Right inferior frontal cortex: addressing the rebuttals. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 905.
- Avila, C. (1995). Facilitation and inhibition of visual orienting as a function of personality. *Personality and Individual Differences*, 18(4), 503–509.
- Avila, C. (2001). Distinguishing BIS-mediated and BAS-mediated disinhibition mechanisms: a comparison of disinhibition models of Gray (1981, 1987) and of Patterson and Newman (1993). *Journal of Personality and Social Psychology*, 80(2), 311–24.
- Avila, C., Barrós-Loscertales, A., Ortet, G., Parcet, M. A., & Ibáñez, M. I. (2003). Set-shifting and sensitivity to reward: A possible dopamine mechanism for explaining disinhibitory disorders. *Cognition & Emotion*, 17(6), 951–959.
- Avila, C., Garbin, G., Sanjuán-Tomás, A., Forn, C., Barrós-Loscertales, A., Bustamante, J. C., ... Parcet, M. A. (2012). Frontostriatal response to set switching is moderated by reward sensitivity. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(4), 423–430.
- Avila, C., Moltó, J., Segarra, P., & Torrubia, R. (1995). Sensitivity to primary or secondary reinforcers, what is the mechanism underlying passive avoidance deficits in extraverts? *Journal of Research in Personality*, 19, 373–394.
- Avila, C., & Parcet, M. A. (1997). Impulsivity and anxiety differences in cognitive inhibition. *Personality and Individual Differences*, 23(6), 1055–1064.
- Avila, C., & Parcet, M. A. (2000). The role of Gray's impulsivity in anxiety-mediated differences in resistance to extinction. *European Journal of Personality*, 198(March 1999), 185–198.
- Avila, C., & Parcet, M. A. (2001). Personality and inhibitory deficits in the stop-signal task: the mediating role of Gray's anxiety and impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 31(6), 975–986.
- Avila, C., & Parcet, M. A. (2002). Individual differences in reward sensitivity and attentional focus. *Personality and Individual Differences*, 33, 979–996.
- Avila, C., Parcet, M. A., & Barrós-Loscertales, A. (2008). A cognitive neuroscience approach to individual differences in sensitivity to reward. *Neurotoxicity Research*, 14(2-3), 191–203.
- Avila, C., & Torrubia, R. (2004). Personality, expectations, and response strategies in multiple-choice question examinations in university students: A test of Gray's hypotheses. *European Journal of Personality*, 18(December 2003), 45–59.
- Avila, C., & Torrubia, R. (2008). Performance and conditioning studies. In P. J. Corr (Ed.), *The Reinforcement Sensitivity Theory of Personality* (pp. 228–260). New York: Cambridge University Press.

B

- Badre, D., & Wagner, A. D. (2004). Selection, Integration, and Conflict Monitoring: Assessing the Nature and Generality of Prefrontal Cognitive Control Mechanisms. *Neuron*, *41*, 473–487.
- Bahlmann, J., Aarts, E., & D'Esposito, M. (2015). Influence of motivation on control hierarchy in the human frontal cortex. *Journal of Neuroscience*, *35*(7), 3207–17.
- Ball, S. A., & Zuckerman, M. (1990). Sensation seeking, Eysenck's personality dimensions and reinforcement sensitivity in concept formation. *Personality and Individual Differences*, *11*(4), 343–53.
- Barber, A. D., Caffo, B. S., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2013). Effects of Working Memory Demand on Neural Mechanisms of Motor Response Selection and Control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *25*(8), 1235–1248.
- Barbey, A. K., Koenigs, M., & Grafman, J. (2013). Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*, *49*(5), 1195–1205.
- Barceló, F., Periáñez, J. A., & Nyhus, E. (2008). An information theoretical approach to task-switching: evidence from cognitive brain potentials in humans. *Frontiers in Human Neuroscience*, *1*, 13.
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, *108*, 44–79.
- Barrós-Loscertales, A., Garavan, H., Bustamante, J. C., Ventura-Campos, N., Llopis, J. J., Belloch, V., ... Avila, C. (2011). Reduced striatal volume in cocaine-dependent patients. *NeuroImage*, *56*(3), 1021–1026.
- Barrós-Loscertales, A., Meseguer, V., Sanjuán-Tomás, A., Belloch, V., Parcet, M. A., Torrubia, R., & Avila, C. (2006). Striatum gray matter reduction in males with an overactive behavioral activation system. *The European Journal of Neuroscience*, *24*(7), 2071–4.
- Barrós-Loscertales, A., Ventura-Campos, N., Sanjuán-Tomás, A., Belloch, V., Parcet, M. A., & Avila, C. (2010). Behavioral activation system modulation on brain activation during appetitive and aversive stimulus processing. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *5*(1), 18–28.
- Bartra, O., McGuire, J. T., & Kable, J. W. (2013). The valuation system: A coordinate-based meta-analysis of BOLD fMRI experiments examining neural correlates of subjective value. *NeuroImage*, *76*, 412–427.
- Beaver, J. D., Lawrence, A. D., van Ditzhuijzen, J., Davis, M. H., Woods, A., & Calder, A. J. (2006). Individual differences in reward drive predict neural responses to images of food. *The Journal of Neuroscience*, *26*(19), 5160–6.

- Behan, B., Stone, A., & Garavan, H. (2015). Right prefrontal and ventral striatum interactions underlying impulsive choice and impulsive responding. *Human Brain Mapping, 36*, 187–198.
- Bellgrove, M. A., Hester, R. L., & Garavan, H. (2004). The functional neuroanatomical correlates of response variability: evidence from a response inhibition task. *Neuropsychologia, 42*(14), 1910–6.
- Berpohl, F., Pascual-Leone, A., Amedi, A., Merabet, L. B., Fregni, F., Wrase, J., ... Northoff, G. (2008). Novelty seeking modulates medial prefrontal activity during the anticipation of emotional stimuli. *Psychiatry Research - Neuroimaging, 164*, 81–85.
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences, 26*(9), 507–513.
- Bijttebier, P., Beck, I., Claes, L., & Vandereycken, W. (2009). Gray's Reinforcement Sensitivity Theory as a framework for research on personality-psychopathology associations. *Clinical Psychology Review, 29*(5), 421–430.
- Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences, 30*(5), 194–202.
- Blanchard, D. C., & Blanchard, R. J. (1990). Effects of ethanol, benzodiazepines and serotonin compounds on ethopharmacological models of anxiety. In N. McNaughton & G. Andrews (Eds.), *Anxiety* (pp. 188–199). Dunedin, New Zealand: Otago University Press.
- Boehler, C. N., Hopf, J.-M., Stoppel, C. M., & Krebs, R. M. (2012). Motivating inhibition - reward prospect speeds up response cancellation. *Cognition, 125*(3), 498–503.
- Boehler, C. N., Schevernels, H., Hopf, J.-M., Stoppel, C. M., & Krebs, R. M. (2014). Reward prospect rapidly speeds up response inhibition via reactive control. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience, 14*(2), 593–609.
- Boog, M., Goudriaan, A. E., Wetering, B. J. M. V. D., Polak, M., Deuss, H., & Franken, I. H. A. (2014). Rash impulsiveness and reward sensitivity as predictors of treatment outcome in male substance dependent patients. *Addictive Behaviors, 39*(11), 1670–5.
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. *Trends in Cognitive Sciences, 8*(12), 539–546.
- Braem, S., Verguts, T., Roggeman, C., & Notebaert, W. (2012). Reward modulates adaptations to conflict. *Cognition, 125*(2), 324–32.
- Brass, M., & von Cramon, D. Y. (2004). Decomposing Components of Task Preparation with Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Cognitive Neuroscience, 16*(4), 609–620.

- Braver, T. S. (2012). The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(2), 106–13.
- Braver, T. S., Krug, M. K., Chiew, K. S., Kool, W., Westbrook, J. A., Clement, N. J., ... Somerville, L. H. (2014). Mechanisms of motivation-cognition interaction: challenges and opportunities. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *14*(2), 443–72.
- Bromberg-Martin, E. S., Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2010). Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, *68*(5), 815–834.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(6), 215–222.
- C**
- Carmona, S., Hoekzema, E., Ramos-Quiroga, J. A., Richarte, V., Canals, C., Bosch, R., ... Vilarroya, O. (2012). Response inhibition and reward anticipation in medication-naïve adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A within-subject case-control neuroimaging study. *Human Brain Mapping*, *33*(10), 2350–61.
- Carter, C. S., Macdonald, A. M., Botvinick, M. M., Ross, L. L., Stenger, V. A., Noll, D., & Cohen, J. D. (2000). Parsing executive processes : Strategic vs . evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(4), 1944–1948.
- Carter, C. S., & van Veen, V. (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection : An update of theory and data. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *7*(4), 367–379.
- Carter, R. M., Macinnes, J. J., Huettel, S. A., & Adcock, R. A. (2009). Activation in the VTA and nucleus accumbens increases in anticipation of both gains and losses. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *3*, 21.
- Carver, C. S. (2004). Negative affects deriving from the behavioral approach system. *Emotion*, *4*(1), 3–22.
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *67*(2), 319–333.
- Caseras, X., Avila, C., & Torrubia, R. (2003). The measurement of individual differences in Behavioural Inhibition and Behavioural Activation Systems: a comparison of personality scales. *Personality and Individual Differences*, *34*(6), 999–1013.
- Castellanos, F. X., Sharp, W. S., Gottesman, R. F., Greenstein, D. K., Giedd, J. N., & Rapoport, J. L. (2003). Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins

- discordant for attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(9), 1693–6.
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Milham, M. P., & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(3), 117–23.
- Chevrier, A., & Schachar, R. (2010). Error detection in the stop signal task. *NeuroImage*, *53*(2), 664–73.
- Chikazoe, J., Jimura, K., Hirose, S., Yamashita, K., Miyashita, Y., & Konishi, S. (2009). Preparation to inhibit a response complements response inhibition during performance of a stop-signal task. *The Journal of Neuroscience*, *29*(50), 15870–7.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, *50*(12), 975–990.
- Cools, R. (2011). Dopaminergic control of the striatum for high-level cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, *21*(3), 402–407.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001a). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral Cortex*, *11*, 1136–1143.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001b). Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease. *Brain*, *124*, 2503–2512.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *41*, 1431–1441.
- Cools, R., Clark, L., & Robbins, T. W. (2004). Differential responses in human striatum and prefrontal cortex to changes in object and rule relevance. *The Journal of Neuroscience*, *24*(5), 1129–35.
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological Psychiatry*, *69*(12), e113–25.
- Cools, R., Miyakawa, A., Sheridan, M., & D'Esposito, M. (2010). Enhanced frontal function in Parkinson's disease. *Brain*, *133*(2009), 225–233.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002a). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*, 201–215.
- Corr, P. J. (2001). Testing problems in J. A. Gray's personality theory: a commentary on Matthews and Gilliland (1999). *Personality and Individual Differences*, *30*(2), 333–352.
- Corr, P. J. (2004). Reinforcement sensitivity theory and personality. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *28*(3), 317–32.

- Corr, P. J. (2008). Reinforcement Sensitivity Theory (RST): introduction. In P. J. Corr (Ed.), *The Reinforcement Sensitivity Theory of Personality* (pp. 1-43). New York: Cambridge University Press.
- Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1992). *Neo Personality Inventory – Revised (NEO PI-R)*. Psychological Assessment Resources.
- Costumero, V., Barrós-Loscertales, A., Bustamante, J. C., Fuentes-Claramonte, P., Rosell-Negre, P., Ventura-Campos, N., & Avila, C. (2014). A new window to understanding individual differences in reward sensitivity from attentional networks. *Brain Structure & Function* 220(3), 1807-21.
- Costumero, V., Barrós-Loscertales, A., Bustamante, J. C., Ventura-Campos, N., Fuentes-Claramonte, P., & Avila, C. (2013). Reward sensitivity modulates connectivity among reward brain areas during processing of anticipatory reward cues. *The European Journal of Neuroscience*, 38(3), 2399–407.
- Costumero, V., Barrós-Loscertales, A., Bustamante, J. C., Ventura-Campos, N., Fuentes-Claramonte, P., Rosell-Negre, P., & Avila, C. (2013). Reward sensitivity is associated with brain activity during erotic stimulus processing. *PloS One*, 8(6), e66940.
- Courtney, K. E., Ghahremani, D. G., & Ray, L. A. (2013). Fronto-striatal functional connectivity during response inhibition in alcohol dependence. *Addiction Biology*, 18(3), 593–604.
- Criaud, M., & Boulinguez, P. (2013). Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(1), 11–23.
- D**
- Dambacher, F., Sack, A. T., Lobbstaël, J., Arntz, A., Brugman, S., & Schuhmann, T. (2013). A network approach to response inhibition: dissociating functional connectivity of neural components involved in action restraint and action cancellation. *The European Journal of Neuroscience*, (October), 1–11.
- De Baene, W., & Brass, M. (2013). Switch probability context (in)sensitivity within the cognitive control network. *NeuroImage*, 77, 207–14.
- Delgado, M. R. (2007). Reward-related responses in the human striatum. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1104, 70–88.
- Depue, R. A., & Collins, P. F. (1999). Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 491–517; discussion 518–569.
- Derryberry, D., & Reed, M. A. (1994). Temperament and attention: orienting toward and away from positive and negative signals. *Journal of Personality and Social Psychology*, 66(6), 1128–1139.

- Dimitrov, M., Nakic, M., Elpern-Waxman, J., Granetz, J., O'Grady, J., Phipps, M., ... Grafman, J. (2003). Inhibitory attentional control in patients with frontal lobe damage. *Brain and Cognition*, *52*(2), 258–270.
- Dreisbach, G. (2006). How positive affect modulates cognitive control: the costs and benefits of reduced maintenance capability. *Brain and Cognition*, *60*(1), 11–9.
- Dreisbach, G., & Goschke, T. (2004). How positive affect modulates cognitive control: reduced perseveration at the cost of increased distractibility. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *30*(2), 343–53.
- Dreisbach, G., Müller, J., Goschke, T., Strobel, A., Schulze, K., Lesch, K.-P., & Brocke, B. (2005). Dopamine and cognitive control: the influence of spontaneous eyeblink rate and dopamine gene polymorphisms on perseveration and distractibility. *Behavioral Neuroscience*, *119*(2), 483–90.
- Duann, J.-R., Ide, J. S., Luo, X., & Li, C. R. (2009). Functional connectivity delineates distinct roles of the inferior frontal cortex and presupplementary motor area in stop signal inhibition. *The Journal of Neuroscience*, *29*(32), 10171–9.
- E**
- Engelmann, J. B., Damaraju, E., Padmala, S., & Pessoa, L. (2009). Combined effects of attention and motivation on visual task performance: transient and sustained motivational effects. *Frontiers in Human Neuroscience*, *3*, 4.
- Engström, M., Landtblom, A.-M., & Karlsson, T. (2013). Brain and effort: brain activation and effort-related working memory in healthy participants and patients with working memory deficits. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 140.
- Enzi, B., de Greck, M., Prösch, U., Tempelmann, C., & Northoff, G. (2009). Is our self nothing but reward? Neuronal overlap and distinction between reward and personal relevance and its relation to human personality. *PLoS ONE*, *4*(12), e8429.
- Erika-Florence, M., Leech, R., & Hampshire, A. (2014). A functional network perspective on response inhibition and attentional control. *Nature Communications*, *5*, 4073.
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon identification of a target letter in a non- search task. *Perception And Psychophysics*, *16*(1), 143–149.
- Eysenck, H. J., Barrett, P., Wilson, G., & Jackson, C. J. (1992). Primary Trait Measurement of the 21 Components of the P-E-N System. *European Journal of Psychological Assessment*, *8*(2), 109–117.
- Eysenck, H. J., & Eysenck, M. W. (1985). *Personality and individual differences: A natural science approach*. Plenum.
- Eysenck, H. J., & Eysenck, S. B. G. (1964). *Eysenck Personality Inventory*. San Diego, CA: Educational and Testing Service.

Eysenck, H. J., & Eysenck, S. B. G. (1975). *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire*. San Diego, CA: Educational and Testing Service.

Eysenck, S. B. G., Pearson, P. R., Easting, G., & Allsop, J. F. (1985). Age norms for impulsiveness, venturesomeness and empathy in adults. *Personality and Individual Differences*, *6*, 613–619.

F

Fassbender, C., Murphy, K., Hester, R. L., Meaney, J., Robertson, I. H., & Garavan, H. (2006). The Role of a Right Fronto-Parietal Network in Cognitive Control: Common Activations for “Cues-to-Attend” and Response Inhibition. *Journal of Psychophysiology*, *20*(4), 286–296.

Fillmore, M. T., Fillmore, M. T., Rush, C. R., & Rush, C. R. (2002). Impaired inhibitory control of behavior in chronic cocaine users. *Drug and Alcohol Dependence*, *66*, 265–73.

Fino, E., Melogno, S., Iliceto, P., D’Aliesio, S., Pinto, M. A., Candilera, G., & Sabatello, U. (2014). Executive functions , impulsivity , and inhibitory control in adolescents: A structural equation model. *Advances in Cognitive Psychology*, *10*(2), 32–38.

Fletcher, K., Parker, G., & Manicavasagar, V. (2013). Behavioral Activation System (BAS) differences in bipolar I and II disorder. *Journal of Affective Disorders*, *151*(1), 121–128.

Floden, D., & Stuss, D. T. (2006). Inhibitory control is slowed in patients with right superior medial frontal damage. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(11), 1843–9.

Forstmann, B. U., Brass, M., Koch, I., & von Cramon, D. Y. (2005). Internally generated and directly cued task sets: an investigation with fMRI. *Neuropsychologia*, *43*(6), 943–52.

Fowles, D. (2002). Biological variables in psychopathology: A psychobiological perspective. In P. Sutker & H. Adams (Eds.), *Comprehensive handbook of psychopathology* (pp. 85–104). Springer US.

Franken, I. H. A., Muris, P., & Georgieva, I. (2006). Gray’s model of personality and addiction. *Addictive Behaviors*, *31*(3), 399–403.

Friston, K. J. (2002). Beyond phrenology: what can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Annual Review of Neuroscience*, *25*, 221–250.

G

Garcia-Garcia, M., Barceló, F., Clemente, I. C., & Escera, C. (2010). The role of the dopamine transporter DAT1 genotype on the neural correlates of cognitive flexibility. *The European Journal of Neuroscience*, *31*(4), 754–60.

- Gardini, S., Cloninger, C. R., & Venneri, A. (2009). Individual differences in personality traits reflect structural variance in specific brain regions. *Brain Research Bulletin*, 79(5), 265–70.
- Gibbons, H., & Rammsayer, T. (1999). Differential effects of personality traits related to the P-ImpUSS dimension on latent inhibition in healthy female subjects. *Personality and Individual Differences*, 27(6), 1157–1166.
- Glashouwer, K. A., Bloot, L., Veenstra, E. M., Franken, I. H. A., & de Jong, P. J. (2014). Heightened sensitivity to punishment and reward in anorexia nervosa. *Appetite*, 75, 97–102.
- Gogos, J. A., Morgan, M., Luine, V., Santha, M., Ogawa, S., Pfaff, D., & Karayiorgou, M. (1998). Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 9991–9996.
- Gopher, D., Armony, L., & Greenspan, Y. (2000). Switching tasks and attention policies. *Journal of Experimental Psychology. General*, 129(3), 308–339.
- Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., De Beurs, E., & Van Den Brink, W. (2006). Neurocognitive functions in pathological gambling: A comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction*, 101, 534–547.
- Gray, J. A. (1970). The psychophysiological basis of introversion-extraversion. *Behaviour Research and Therapy*, 8(3), 249–266.
- Gray, J. A. (1977). Drug effects on fear and frustration: possible limbic site of action of minor tranquilizers. In L. Iversen, S. Iversen, & S. Snyder (Eds.), *Handbook of Psychopharmacology, vol. 8, Drugs, Neurotransmitters and Behaviour* (pp. 433–529). New York: Plenum Press.
- Gray, J. A. (1982). *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System*. Oxford: Oxford University Press.
- Gray, J. A., & McNaughton, N. (2000). *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System*. Oxford: Oxford University Press.
- Gray, J. R., & Braver, T. S. (2002). Personality predicts working-memory-related activation in the caudal anterior cingulate cortex. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 2(1), 64–75.
- Gray, J. R., Burgess, G. C., Schaefer, A., Yarkoni, T., Larsen, R. J., & Braver, T. S. (2005). Affective personality differences in neural processing efficiency confirmed using fMRI. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 5(2), 182–90.
- Gruber, O., Karch, S., Schlueter, E. K., Falkai, P., & Goschke, T. (2006). Neural mechanisms of advance preparation in task switching. *NeuroImage*, 31(2), 887–95.

H

- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 4–26.
- Hahn, T., Dresler, T., Ehlis, A.-C., Plichta, M. M., Heinzl, S., Polak, T., ... Fallgatter, A. J. (2009). Neural response to reward anticipation is modulated by Gray's impulsivity. *NeuroImage*, *46*(4), 1148–53.
- Hahn, T., Heinzl, S., Dresler, T., Plichta, M. M., Renner, T. J., Markulin, F., ... Fallgatter, A. J. (2011). Association between reward-related activation in the ventral striatum and trait reward sensitivity is moderated by dopamine transporter genotype. *Human Brain Mapping*, *32*, 1557–1565.
- Hakun, J. G., & Ravizza, S. M. (2012). Cognitive control: preparation of task switching components. *Brain Research*, *1451*, 53–64.
- Hampshire, A., Chamberlain, S. R., Monti, M. M., Duncan, J., & Owen, A. M. (2010). The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control. *NeuroImage*, *50*(3), 1313–9.
- Hathaway, S. R., & McKinley, J. C. (1943). *Manual for the Minnesota Multiphasic Personality Inventory*. New York: Psychological Corporation.
- Hayes, A. E., Davidson, M. C., Keele, S. W., & Rafal, R. D. (1998). Towards a functional analysis of the basal ganglia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*, 179–198.
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. E. (2010). Shared and selective neural correlates of inhibition, facilitation, and shifting processes during executive control. *NeuroImage*, *51*(1), 421–31.
- Hirose, S., Chikazoe, J., Watanabe, T., Jimura, K., Kunimatsu, A., Abe, O., ... Konishi, S. (2012). Efficiency of go/no-go task performance implemented in the left hemisphere. *The Journal of Neuroscience*, *32*(26), 9059–65.
- Howland, E. W., Kosson, D. S., Patterson, C. M., & Newman, J. P. (1993). Altering a dominant response: performance of psychopaths and low-socialization college students on a cued reaction time task. *Journal of Abnormal Psychology*, *102*(3), 379–387.
- Hundt, N. E., Nelson-Gray, R. O., Kimbrel, N. A., Mitchell, J. T., & Kwapil, T. (2007). The interaction of reinforcement sensitivity and life events in the prediction of anhedonic depression and mixed anxiety-depression symptoms. *Personality and Individual Differences*, *43*(5), 1001–1012.
- Hyafil, A., Summerfield, C., & Koehlin, E. (2009). Two mechanisms for task switching in the prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, *29*(16), 5135–42.

I

Iidaka, T., Matsumoto, A., Ozaki, N., Suzuki, T., Iwata, N., Yamamoto, Y., ... Sadato, N. (2006). Volume of left amygdala subregion predicted temperamental trait of harm avoidance in female young subjects. A voxel-based morphometry study. *Brain Research, 1125*(1), 85–93.

Iversen, S. D., & Iversen, L. L. (2007). Dopamine: 50 years in perspective. *Trends in Neurosciences, 30*(5), 188–193.

J

Jackson, C. J. (2009). Jackson-5 scales of revised Reinforcement Sensitivity Theory (r-RST) and their application to dysfunctional real world outcomes. *Journal of Research in Personality, 43*(4), 556–569.

Jackson, C. J., & Smillie, L. D. (2004). Appetitive motivation predicts the majority of personality and an ability measure: A comparison of BAS measures and a re-evaluation of the importance of RST. *Personality and Individual Differences, 36*(7), 1627–1636.

Jahfari, S., Waldorp, L. J., van den Wildenberg, W. P. M., Scholte, H. S., Ridderinkhof, K. R., & Forstmann, B. U. (2011). Effective connectivity reveals important roles for both the hyperdirect (fronto-subthalamic) and the indirect (fronto-striatal-pallidal) fronto-basal ganglia pathways during response inhibition. *The Journal of Neuroscience, 31*(18), 6891–9.

Jersild, A. T. (1927). Mental set and shift. *Archives of Psychology, 14*(89), 81.

Jimura, K., Locke, H. S., & Braver, T. S. (2010). Prefrontal cortex mediation of cognitive enhancement in rewarding motivational contexts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 107*(19), 8871–6.

K

Kasch, K. L., Rottenberg, J., Arnou, B. A., & Gotlib, I. H. (2002a). Behavioral Activation and Inhibition Systems and the Severity and Course of Depression. *Journal of Abnormal Psychology, 111*(4), 589–597.

Kiesel, A., Steinhauser, M., Wendt, M., Falkenstein, M., Jost, K., Philipp, A. M., & Koch, I. (2010). Control and interference in task switching--a review. *Psychological Bulletin, 136*(5), 849–74.

Kimbrel, N. A. (2008). A model of the development and maintenance of generalized social phobia. *Clinical Psychology Review, 28*(4), 592–612.

Knutson, B., & Cooper, J. C. (2005). Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Current Opinion in Neurology, 18*(4), 411–417.

- Knyazev, G. G. (2004). Behavioural activation as predictor of substance use: mediating and moderating role of attitudes and social relationships. *Drug and Alcohol Dependence*, 75(3), 309–21.
- Koechlin, E., & Summerfield, C. (2007). An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(6), 229–235.
- Krebs, R. M., Schott, B. H., & Düzel, E. (2009). Personality Traits Are Differentially Associated with Patterns of Reward and Novelty Processing in the Human Substantia Nigra/Ventral Tegmental Area. *Biological Psychiatry*, 65(2), 103–110.
- Krmpotich, T. D., Tregellas, J. R., Thompson, L. L., Banich, M. T., Klenk, A. M., & Tanabe, J. L. (2013). Resting-state activity in the left executive control network is associated with behavioral approach and is increased in substance dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 129(0), 1–7.

L

- Lee, S. H., Ham, B. J., Cho, Y. H., Lee, S. M., & Shim, S. H. (2008). Association study of dopamine receptor D2TaqI A polymorphism and reward-related personality traits in healthy Korean young females. *Neuropsychobiology*, 56(2-3), 146–151.
- Lee, T. G., & Grafton, S. T. (2015). Out of control: Diminished prefrontal activity coincides with impaired motor performance due to choking under pressure. *NeuroImage*, 105, 145–155.
- Leotti, L. A., & Wager, T. D. (2010). Motivational influences on response inhibition measures. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 36(2), 430–47.
- Lewis, S. J. G., Slabosz, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2005). Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43, 823–832.
- Li, Y., Qiao, L., Sun, J., Wei, D., Li, W., Qiu, J., ... Shi, H. (2014). Gender-specific neuroanatomical basis of behavioral inhibition/approach systems (BIS/BAS) in a large sample of young adults: A voxel-based morphometric investigation. *Behavioural Brain Research*, 274, 400–408.
- Lieberman, M. D., & Rosenthal, R. (2001). Why Introverts Can't Always Tell Who Likes Them: Multitasking and Nonverbal Decoding. *Journal of Personality and Social Psychology*, 80(2), 294–310.
- Lijffijt, M., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N., & van Engeland, H. (2005). A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *Journal of Abnormal Psychology*, 114(2), 216–22.

- Lipszyc, J., & Schachar, R. (2010). Inhibitory control and psychopathology: a meta-analysis of studies using the stop signal task. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(6), 1064–1076.
- Liu, X., Hairston, J., Schrier, M., & Fan, J. (2011). Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: A meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(5), 1219–1236.
- Logan, G. D., & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, *91*(3), 295–327.
- Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, *10*(2), 276–91.
- Lubow, R. E., & Moore, A. U. (1959). Latent inhibition: the effect of nonreinforced pre-exposure to the conditional stimulus. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *52*, 415–419.

M

- MacAndrew, C., & Steele, T. (1991). Gray's behavioral inhibition system: A psychometric examination. *Personality and Individual Differences* *12*(2), 157-171.
- MacDonald, A. W., Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, *288*, 1835–1838.
- Matton, A., Goossens, L., Braet, C., & Vervaet, M. (2013). Punishment and reward sensitivity: are naturally occurring clusters in these traits related to eating and weight problems in adolescents? *European Eating Disorders Review*, *21*(3), 184–94.
- Matton, A., Goossens, L., Vervaet, M., & Braet, C. (2015). Temperamental differences between adolescents and young adults with or without an eating disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *56*, 229-236.
- McCrae, R. R., & Costa, P. T. (2004). A contemplated revision of the NEO Five-Factor Inventory. *Personality and Individual Differences*, *36*(3), 587–596.
- McNaughton, N., & Corr, P. J. (2004). A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *28*(3), 285–305.
- McNaughton, N., & Corr, P. J. (2008). The neuropsychology of fear and anxiety: A foundation for reinforcement sensitivity theory. In P. J. Corr (Ed.), *The Reinforcement Sensitivity Theory of Personality* (pp. 44–49). Cambridge University Press.

- Mehta, M. A., Manes, F. F., Magnolfi, G., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2004). Impaired set-shifting and dissociable effects on tests of spatial working memory following the dopamine D2 receptor antagonist sulpiride in human volunteers. *Psychopharmacology*, *176*(3-4), 331–42.
- Meiran, N. (1996). Reconfiguration of processing mode prior to task performance. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *22*(6), 1423–1442.
- Menon, V., Adleman, N. E., White, C. D., Glover, G. H., & Reiss, A. L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Human Brain Mapping*, *12*(3), 131–43.
- Mitchell, J. T., & Nelson-Gray, R. O. (2006). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms in adults: Relationship to Gray's Behavioral Approach System. *Personality and Individual Differences*, *40*(4), 749–760.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*, 49–100.
- Monchi, O., Petrides, M., Strafella, A. P., Worsley, K. J., & Doyon, J. (2006). Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of Neurology*, *59*(2), 257–64.
- Monsell, S. (1996). Control of mental processes. In V. Bruce (Ed.), *Unsolved Mysteries of the Mind: Tutorial Essays in Cognition* (pp. 93-148). Hove: Erlbaum.
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends in Cognitive Sciences*, *7*(3), 134–140.
- Moreno-López, L., Soriano-Mas, C., Delgado-Rico, E., Rio-Valle, J. S., & Verdejo-García, A. (2012). Brain Structural Correlates of Reward Sensitivity and Impulsivity in Adolescents with Normal and Excess Weight. *PLoS ONE*, *7*(11), 1–8.
- Müller, J., Dreisbach, G., Brocke, B., Lesch, K.-P., Strobel, A., & Goschke, T. (2007). Dopamine and cognitive control: the influence of spontaneous eyeblink rate, DRD4 exon III polymorphism and gender on flexibility in set-shifting. *Brain Research*, *1131*(1), 155–62.
- N**
- Newman, J. P., & Lorenz, A. R. (2003). Response modulation and emotion processing: Implications for psychopathy and other dysregulatory psychopathology. In R. J. Davidson, K. R. Scherer, & H. H. Goldsmith (Eds.), *Handbook of affective sciences. Series in affective science*. (pp. 904–929). New York, NY, US: Oxford University Press.

Newman, J. P., Widom, C. S., & Nathan, S. (1985). Passive avoidance in syndromes of disinhibition: psychopathy and extraversion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 48(5), 1316–1327.

Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126(2), 220–46.

Nigg, J. T. (2001). Is ADHD a Disinhibitory Disorder? *Psychological Bulletin*, 127(5), 571–598.

O

O’Callaghan, C., Bertoux, M., & Hornberger, M. (2014). Beyond and below the cortex: the contribution of striatal dysfunction to cognition and behaviour in neurodegeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85, 371–8.

P

Padmala, S., & Pessoa, L. (2010). Interactions between cognition and motivation during response inhibition. *Neuropsychologia*, 48(2), 558–65.

Padmala, S., & Pessoa, L. (2011). Reward reduces conflict by enhancing attentional control and biasing visual cortical processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(11), 3419–32.

Pardo, Y., Aguilar, R., Molinuevo, B., & Torrubia, R. (2007). Alcohol use as a behavioural sign of disinhibition: evidence from J.A. Gray’s model of personality. *Addictive Behaviors*, 32(10), 2398–2403.

Pastor, M. C., Ross, S. R., Segarra, P., Montañés, S., Poy, R., & Moltó, J. (2007). Behavioral inhibition and activation dimensions: Relationship to MMPI-2 indices of personality disorder. *Personality and Individual Differences*, 42(2), 235–245.

Patterson, C. M., Kosson, D. S., & Newman, J. P. (1987). Reaction to punishment, reflectivity, and passive avoidance learning in extraverts. *Journal of Personality and Social Psychology*, 52(3), 565–75.

Patterson, C. M., & Newman, J. P. (1993). Reflectivity and Learning From Aversive Events: Toward a Psychological Mechanism for the Syndromes of Disinhibition. *Psychological Review*, 100(4), 716–736.

Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442(7106), 1042–1045.

Pessoa, L. (2009). How do emotion and motivation direct executive control? *Trends in Cognitive Sciences*, 13(4), 160–6.

- Pessoa, L., & Engelmann, J. B. (2010). Embedding reward signals into perception and cognition. *Frontiers in Neuroscience*, 4, 17.
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 73–89.
- Pickering, A. D. (2004). The Neuropsychology of Impulsive Antisocial Sensation Seeking Personality Traits: From Dopamine to Hippocampal Function? In R. M. Stelmack (Ed.), *On Psychobiology of Personality: Essays in honor to Marvin Zuckerman* (pp. 455–478). Elsevier.
- Pickering, A. D., & Corr, P. J. (2008). JA Gray's Reinforcement Sensitivity Theory (RST) of personality. In G. Boyle, G. Matthews, & D. Saklofske (Eds.), *The SAGE Handbook of Personality: Theory and Assessment, Personality Measurement and Testing (Volume 2)* (pp. 239–256). London, New Delhi and Thousand Oaks: Sage.
- Pickering, A. D., Corr, P. J., & Gray, J. A. (1999). Interactions and reinforcement sensitivity theory: A theoretical analysis of Rusting and Larsen (1997). *Personality and Individual Differences*, 26(2), 357–365.
- Pickering, A. D., & Gray, J. A. (1999). The neuroscience of personality. In L. Pervin & O. John (Eds.), *Handbook of Personality* (pp. 277–99). New York: Guilford Press.
- Pickering, A. D., & Gray, J. A. (2001). Dopamine , appetitive reinforcement, and the neuropsychology of human learning : An individual differences approach. In A. Elias & A. Angleitner (Eds.), *Advances in individual differences research* (pp. 113–149). Lengerich, Germany: PABST Science Publishers.
- Pickering, A. D., & Smillie, L. D. (2008). The behavioural activation system: Challenges and opportunities. In P. J. Corr (Ed.), *The Reinforcement Sensitivity Theory of Personality* (pp. 120–153). Cambridge University Press.
- Picton, T. W., Stuss, D. T., Alexander, M. P., Shallice, T., Binns, M. A., & Gillingham, S. (2007). Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cerebral Cortex*, 17(4), 826–38.
- Pine, A., Shiner, T., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2010). Dopamine, time, and impulsivity in humans. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(26), 8888–8896.
- Pinto-Meza, A., Caseras, X., Soler, J., Puigdemont, D., Perez, V., & Torrubia, R. (2006). Behavioural Inhibition and Behavioural Activation Systems in current and recovered major depression participants. *Personality and Individual Differences*, 40(2), 215–226.
- Posner, M. I., & Cohen, Y. (1984). Components of visual orienting. In H. Bouman & D. Bowhuis (Eds.), *Attention and Performance X* (pp. 55–66). Hillsdale: Erlbaum.

Poy, R., Eixarch, M. D. C., & Avila, C. (2004). On the relationship between attention and personality: covert visual orienting of attention in anxiety and impulsivity. *Personality and Individual Differences, 36*(6), 1471–1481.

Prabhakaran, R., Kraemer, D. J. M., & Thompson-Schill, S. L. (2011). Approach, Avoidance, and Inhibition: Personality Traits Predict Cognitive Control Abilities. *Personality and Individual Differences, 51*(4), 439–444.

R

Reuter, M., Schmitz, A., Corr, P. J., & Hennig, J. (2006). Molecular genetics support Gray's personality theory: the interaction of COMT and DRD2 polymorphisms predicts the behavioural approach system. *The International Journal of Neuropsychopharmacology, 9*(2), 155–166.

Robbins, T. W. (2007). Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 362*(1481), 917–32.

Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1995). Arousal systems and attention. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences* (pp. 703–720). Cambridge: MIT Press.

Rogers, R. D., & Monsell, S. (1995). Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. *Journal of Experimental Psychology. General, 124*(2), 207–231.

Rosell-Negre, P., Bustamante, J. C., Fuentes-Claramonte, P., Costumero, V., Benabarre, S., & Barrós-Loscertales, A. (2014). Reward anticipation enhances brain activation during response inhibition. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience, 14*(2), 621–34.

Rubia, K., Smith, A. B., Woolley, J., Nosarti, C., Heyman, I., Taylor, E., & Brammer, M. J. (2006). Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control. *Human Brain Mapping, 27*(12), 973–93.

Rudorf, S., & Hare, T. A. (2014). Interactions between Dorsolateral and Ventromedial Prefrontal Cortex Underlie Context-Dependent Stimulus Valuation in Goal-Directed Choice. *Journal of Neuroscience, 34*(48), 15988–15996.

Ruge, H., Braver, T. S., & Meiran, N. (2009). Attention, intention, and strategy in preparatory control. *Neuropsychologia, 47*(7), 1670–85.

Rushworth, M. F. S., Walton, M. E., Kennerley, S. W., & Bannerman, D. M. (2004). Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences, 8*(9), 410–417.

S

- Salavert, J., Caseras, X., Torrubia, R., Furest, S., Arranz, B., Dueñas, R., & San, L. (2007). The functioning of the Behavioral Activation and Inhibition Systems in bipolar I euthymic patients and its influence in subsequent episodes over an eighteen-month period. *Personality and Individual Differences*, *42*, 1323–1331.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience*, *27*(9), 2349–56.
- Seidman, L. J., Valera, E. M., & Makris, N. (2005). Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *57*(11), 1263–72.
- Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J., & Davidson, R. J. (2011). The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature Reviews. Neuroscience*, *12*(3), 154–167.
- Shafritz, K. M., Kartheiser, P., & Belger, A. (2005). Dissociation of neural systems mediating shifts in behavioral response and cognitive set. *NeuroImage*, *25*(2), 600–6.
- Shenhav, A., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (2013). The expected value of control: an integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron*, *79*(2), 217–40.
- Simon, J. J., Walther, S., Fiebach, C. J., Friederich, H. C., Stippich, C., Weisbrod, M., & Kaiser, S. (2010). Neural reward processing is modulated by approach- and avoidance-related personality traits. *NeuroImage*, *49*(2), 1868–1874.
- Slabosz, A., Lewis, S. J. G., Smigasiewicz, K., Szymura, B., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2006). The role of learned irrelevance in attentional set-shifting impairments in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *20*(5), 578–588.
- Slifstein, M., Kolachana, B. S., Simpson, E. H., Tabares, P., Cheng, B., Duvall, M., ... Abi-Dargham, A. (2008). COMT genotype predicts cortical-limbic D1 receptor availability measured with [11C]NNC112 and PET. *Molecular Psychiatry*, *13*, 821–827.
- Smillie, L. D., Dalgleish, L. I., & Jackson, C. J. (2007). Distinguishing between learning and motivation in behavioral tests of the reinforcement sensitivity theory of personality. *Personality & Social Psychology Bulletin*, *33*(4), 476–89.
- Smillie, L. D., Pickering, A. D., & Jackson, C. J. (2006). The New Reinforcement Sensitivity Theory: Implications for Personality Measurement. *Personality and Social Psychology Review*, *10*(4), 320–335.
- Smith, A. B., Taylor, E., Brammer, M. J., & Rubia, K. (2004). Neural correlates of switching set as measured in fast, event-related functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, *21*(4), 247–56.

- Spielberg, J. M., Miller, G. A., Engels, A. S., Herrington, J. D., Sutton, B. P., Banich, M. T., & Heller, W. (2011). Trait approach and avoidance motivation: lateralized neural activity associated with executive function. *NeuroImage*, *54*(1), 661–70.
- Spielberg, J. M., Miller, G. A., Warren, S. L., Engels, A. S., Crocker, L. D., Banich, M. T., ... Heller, W. (2012). A brain network instantiating approach and avoidance motivation. *Psychophysiology*, *49*, 1200–1214.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1983). *State-Trait Anxiety Inventory. icpsrumichedu*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Sportel, B. E., Nauta, M. H., de Hullu, E., de Jong, P. J., & Hartman, C. A. (2011). Behavioral Inhibition and Attentional Control in Adolescents: Robust Relationships with Anxiety and Depression. *Journal of Child and Family Studies*, *20*(2), 149–156.
- Steele, J. D., & Lawrie, S. M. (2004). Segregation of cognitive and emotional function in the prefrontal cortex: A stereotactic meta-analysis. *NeuroImage*, *21*, 868–875.
- Stevens, M. C., Kiehl, K. A., Pearlson, G. D., & Calhoun, V. D. (2007). Functional neural networks underlying response inhibition in adolescents and adults. *Behavioural Brain Research*, *181*(1), 12–22.
- Stevens, M. C., Kiehl, K. A., Pearlson, G. D., & Calhoun, V. D. (2009). Brain network dynamics during error commission. *Human Brain Mapping*, *30*(1), 24–37.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643–662.
- Stuss, D. T., Murphy, K. J., Binns, M. A., & Alexander, M. P. (2003). Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. *Brain*, *126*, 2363–80.
- Sudevan, P., & Taylor, D. A. (1987). The cuing and priming of cognitive operations. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, *13*(1), 89–103.
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, A. U. (2008). Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neuroscience*, *9*, 102.
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, A. U. (2011). Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *NeuroImage*, *56*(3), 1655–65.
- Swick, D., & Chatham, C. H. (2014). Ten years of inhibition revisited. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 329.

T

- Taylor, J., Reeves, M., James, L., & Bobadilla, L. (2006). Disinhibitory Trait Profile and Its Relation to Cluster B Personality Disorder Features and Substance Use Problems, *284*(October 2005), 271–284.
- Tharp, I. J., & Pickering, A. D. (2011). Individual differences in cognitive-flexibility: the influence of spontaneous eyeblink rate, trait psychoticism and working memory on attentional set-shifting. *Brain and Cognition*, *75*(2), 119–25.
- Torrubia, R., Avila, C., & Caseras, X. (2008). Reinforcement Sensitivity Scales. In P. J. Corr (Ed.), *The Reinforcement Sensitivity Theory of Personality* (pp. 188-227). Cambridge: Cambridge University Press.
- Torrubia, R., Avila, C., Moltó, J., & Caseras, X. (2001). The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ) as a measure of Gray's anxiety and impulsivity dimensions. *Personality and Individual Differences*, *31*(6), 837–862.
- Torrubia, R., & Tobeña, A. (1984). A scale for the assessment of “susceptibility to punishment” as a measure of anxiety: preliminary results. *Personality and Individual Differences* *5*(3), 371-375.
- Tunbridge, E. M., Bannerman, D. M., Sharp, T., & Harrison, P. J. (2004). Catechol-o-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, *24*(23), 5331–5335.

V

- Van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, *20*(8), 519–34.
- Van Holstein, M., Aarts, E., van der Schaaf, M. E., Geurts, D. E. M., Verkes, R. J., Franke, B., ... Cools, R. (2011). Human cognitive flexibility depends on dopamine D2 receptor signaling. *Psychopharmacology*, *218*(3), 567–78.
- Van Rooij, D., Hoekstra, P. J., Mennes, M., von Rhein, D., Thissen, A., Heslenfeld, D., ... Hartman, C. A. (2015). Distinguishing Adolescents With ADHD From Their Unaffected Siblings and Healthy Comparison Subjects by Neural Activation Patterns During Response Inhibition. *American Journal of Psychiatry*, [Epub ahead of print], appi.ajp.2014.1.
- Van Schouwenburg, M. R., Aarts, E., & Cools, R. (2010). Dopaminergic modulation of cognitive control: distinct roles for the prefrontal cortex and the basal ganglia. *Current Pharmaceutical Design*, *16*, 2026–2032.

- Van Schouwenburg, M. R., den Ouden, H. E. M., & Cools, R. (2010). The human basal ganglia modulate frontal-posterior connectivity during attention shifting. *The Journal of Neuroscience*, *30*(29), 9910–9918.
- Van Veen, V., & Carter, C. S. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiology and Behavior*, *77*, 477–482.
- Van Veen, V., Cohen, J. D., Botvinick, M. M., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2001). Anterior cingulate cortex, conflict monitoring, and levels of processing. *NeuroImage*, *14*, 1302–1308.
- Vaurio, R. G., Simmonds, D. J., & Mostofsky, S. H. (2009). Increased intra-individual reaction time variability in attention-deficit/hyperactivity disorder across response inhibition tasks with different cognitive demands. *Neuropsychologia*, *47*(12), 2389–96.
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008). Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in Cognitive Sciences*, *12*(11), 418–24.
- Vervoort, L., Wolters, L. H., Hogendoorn, S. M., de Haan, E., Boer, F., & Prins, P. J. M. (2010). Sensitivity of Gray's Behavioral Inhibition System in clinically anxious and non-anxious children and adolescents. *Personality and Individual Differences*, *48*(5), 629–633.
- Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2008). Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *100*(6), 3328–42.
- Vink, M., Kahn, R. S., Raemaekers, M., van den Heuvel, M. P., Boersma, M., & Ramsey, N. F. (2005). Function of striatum beyond inhibition and execution of motor responses. *Human Brain Mapping*, *25*(3), 336–44.

W

- Wallace, J. F., & Newman, J. P. (1997). Neuroticism and the Attentional Mediation of Dysregulatory Psychopathology. *Cognitive Therapy and Research*, *21*(2), 135–156.
- Watson, D., & Clark, L. A. (1992). On traits and temperament: general and specific factors of emotional experience and their relation to the five-factor model. *Journal of Personality*, *60*(2), 441–476.
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, *57*, 1336–1346.
- Williams, J. M., Mathews, A., & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological Bulletin*, *120*(1), 3–24.

- Wilson, G. D., Barrett, P., & Gray, J. A. (1989). Human reactions to reward and punishment: a questionnaire examination of Gray's personality theory. *British Journal of Psychology*, *80* (Pt 4), 509–515.
- Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews. Neuroscience*, *5*(6), 483–494.
- Wisniewski, D., Reverberi, C., Tusche, A., & Haynes, J.-D. (2014). The Neural Representation of Voluntary Task-Set Selection in Dynamic Environments. *Cerebral Cortex*, [Epub ahead of print].
- Wright, C. I., Williams, D., Feczko, E., Barrett, L. F., Dickerson, B. C., Schwartz, C. E., & Wedig, M. M. (2006). Neuroanatomical correlates of extraversion and neuroticism. *Cerebral Cortex*, *16*(12), 1809–19.
- Wright, L., Lipszyc, J., Dupuis, A., Thayapararajah, S. W., & Schachar, R. (2014). Response inhibition and psychopathology: a meta-analysis of go/no-go task performance. *Journal of Abnormal Psychology*, *123*(2), 429–39.

Y

- Yarkoni, T. (2009). Big Correlations in Little Studies: Inflated fMRI Correlations Reflect Low Statistical Power-Commentary on Vul et al. (2009). *Perspectives on Psychological Science*, *4*(3), 294–298.
- Yarkoni, T., & Braver, T. S. (2010). Cognitive Neuroscience Approaches to Individual Differences in Working Memory and Executive Control: Conceptual and Methodological Issues. In A. Gruszka, G. Matthews, & B. Szymura (Eds.), *Handbook of Individual Differences in Cognition. Attention, Memory and Executive Control* (pp. 87–107). New York: Springer.
- Ye, Z., Hammer, A., Camara, E., & Münte, T. F. (2011). Pramipexole modulates the neural network of reward anticipation. *Human Brain Mapping*, *32*(5), 800–811.
- Yehene, E., Meiran, N., & Soroker, N. (2008). Basal ganglia play a unique role in task switching within the frontal-subcortical circuits: evidence from patients with focal lesions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(6), 1079–93.
- Yen, J.-Y., Cheng-Fang, Y., Chen, C.-S., Chang, Y.-H., Yeh, Y.-C., & Ko, C.-H. (2012). The bidirectional interactions between addiction, behaviour approach and behaviour inhibition systems among adolescents in a prospective study. *Psychiatry Research*, *200*(2-3), 588–92.

Z

- Zhang, S., & Li, C.-S. R. (2012). Functional networks for cognitive control in a stop signal task: independent component analysis. *Human Brain Mapping*, *33*(1), 89–104.

Zink, C. F., Pagnoni, G., Chappelow, J., Martin-Skurski, M., & Berns, G. S. (2006). Human striatal activation reflects degree of stimulus saliency. *NeuroImage*, 29, 977–983.

Zink, C. F., Pagnoni, G., Martin, M. E., Dhamala, M., & Berns, G. S. (2003). Human striatal response to salient nonrewarding stimuli. *The Journal of Neuroscience*, 23(22), 8092–7.

Zuckerman, M., Eysenck, S., & Eysenck, H. J. (1978). Sensation seeking in England and America: cross-cultural, age, and sex comparisons. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46(1), 139–149.

*** Las referencias específicas de los estudios presentados en esta tesis están incluidas en su sección correspondiente.**

