

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE PSICOLOGÍA

ESTIMACIÓN TEMPORAL INMEDIATA EN
RATAS ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSAS,
UN MODELO ANIMAL DE TRASTORNO POR
DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:

ANA ISABEL GARCÍA AGUIRRE

DIRECTOR DE TESIS:

DR. OSCAR VLADIMIR ORDUÑA TRUJILLO

Tesis apoyada por el proyecto 46604-H de CONACYT





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
1. Estimación Temporal	3
2. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH).....	12
3. Modelos Animales de TDAH.....	16
Planteamiento del problema	18
MÉTODO	19
Sujetos.....	19
Aparatos	19
Procedimiento.....	20
Análisis de datos.....	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	29
REFERENCIAS	35

RESUMEN

Dado que el procesamiento de información temporal es considerado un potencial endofenotipo del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), el presente trabajo evaluó la conducta de estimación temporal mediante el procedimiento de pico en las Ratas Espontáneamente Hipertensas (REH), que son en la actualidad el modelo animal de TDAH más empleado y aceptado, y en las Ratas Wistar Kyoto (RWK), que son normalmente usadas como su grupo control.

En la primera fase del experimento, las ratas estuvieron durante 60 sesiones bajo un procedimiento de pico, en el cual además de los ensayos IF 30s, existen ensayos no reforzados de una duración, por lo menos tres veces, mayor al IF. Una curva Gaussiana de 5 parámetros se ajustó a los resultados de las últimas 12 sesiones, para obtener el tiempo pico, la desviación estándar, la tasa pico y la fracción de Weber. Todos estos valores se calcularon para cada uno de los sujetos y se compararon los valores entre cepas. Los resultados de la primera fase mostraron que la tasa pico fue notablemente mayor en las REH que en el grupo control (RWK); sin embargo, contrario a lo que se esperaba, el valor de la fracción de Weber, que es un índice de la precisión en la estimación, fue menor en las REH que en las RWK, lo cual sugiere que en las Ratas Espontáneamente Hipertensas no existe una diferencia en la conducta de estimación temporal.

En la segunda fase, para evaluar el impacto de los procesos de atención y memoria en la estimación temporal, se introdujo un procedimiento de pico con interrupciones, en el cual en el 40% de los ensayos se apagó la luz durante 9 segundos. La interrupción se localizó a los 6 ó 15 segundos de inicio del intervalo pico. Después de 12 sesiones de cada tipo de interrupción, los resultados estadísticos mostraron que no existieron diferencias entre los grupos en el modo de operación del reloj, ya que para ambas cepas los valores de los cambios en el tiempo pico fueron intermedios a los predichos por el modo de operación del reloj de reinicio o de detención.

Dada la gran importancia que se le ha dado al procesamiento temporal en el desarrollo de los síntomas principales del TDAH, la conducta de estimación temporal de las REH debe ser explorada exhaustivamente con otros procedimientos de estimación temporal para poder establecer si es un modelo animal confiable del TDAH.

INTRODUCCIÓN

1. Estimación Temporal

Después de observar por algún tiempo a cualquier individuo, incluso en condiciones restringidas, es evidente que realiza una amplia variedad de movimientos que, a su vez, forman conductas que se organizan de manera secuenciada. Algunas de las conductas que el individuo realiza son básicas y esenciales para su supervivencia y por ningún motivo deja de efectuarlas, a menos que enferme y muera; además, las organiza por tiempos, tomando ciertos momentos para comer, otros para beber, acicalarse, explorar o dormir. Si se introducen elementos nuevos en el ambiente, como otro individuo, otra comida, etc., aparecen comportamientos distintos como respuesta a las nuevas condiciones; cuando esto sucede las conductas básicas no desaparecen, sino que se reorganizan. Así, se observan siempre una serie de conductas indispensables para la preservación del individuo, alternadas con conductas indispensables para la preservación de su especie. La mayor utilidad de estos cambios periódicos es la sincronización de conducta y de estados corporales a cambios del entorno; es decir, manifiestan la respuesta adaptativa del organismo a un ambiente físico cambiante. Estos ritmos biológicos permiten a los animales anticiparse a eventos periódicos, como la aparición de la luz diurna, y dedicarse a la conducta adecuada antes de que cambien las condiciones; es decir, posibilitan la organización del comportamiento en relación a factores temporales para la supervivencia.

Ya que los organismos se desplazan en un medio y distribuyen el conjunto de comportamientos a lo largo del tiempo, hay dos dimensiones fundamentales en las que estudiamos la conducta: espacio y tiempo. El espacio determina los movimientos de un individuo en el sentido de hacia donde dirigirse, es decir, es la distribución de los distintos eventos importantes para el organismo en un medio. El tiempo, sin embargo, no es una propiedad del ambiente tan simple de definir ya que a diferencia del espacio, no tiene una representación física clara, ni tampoco tiene un órgano sensorial concreto, es por esto que el tiempo es algo que puede entenderse en términos del inicio y fin de eventos ambientales. En este sentido,

para que un organismo se adapte a su medio ambiente, debe reaccionar tanto a condiciones espaciales como a condiciones temporales.

En vista de lo anterior, es importante enfatizar que la expresión de la conducta manifiesta una clara organización temporal. La relación existente entre el tiempo y el comportamiento ha sido ampliamente estudiada para entender los procesos que le permiten a un organismo estimar el paso del tiempo y ajustar su conducta a las propiedades temporales del ambiente (Church, 2002a).

La estimación temporal adquiere un papel cada vez más relevante en las teorías del aprendizaje y de la elección temporal animal. Mientras que gran parte de la investigación de estimación temporal se ha enfocado en ratas y pichones, una amplia variedad de organismos, como chimpancés, peces, tortugas, y humanos, entre otros, también han mostrado capacidad para discriminar diversos intervalos temporales (revisados en Buhusi, Perera y Meck, 2005). Estas especies usan las propiedades temporales del ambiente para regular conductas que son fundamentales, como el forrajeo (Kacelnik, 2002) y la toma de decisiones (Gallistel, 1990). Gallistel y Gibbon (2000) mostraron como importantes fenómenos del condicionamiento clásico y del operante, así como del área de elección, pueden ser explicados asumiendo que las variables controladoras del comportamiento son el conocimiento de los intervalos temporales entre eventos y la tasa de ocurrencia de los eventos. Lo anterior sugiere que la estimación temporal es un proceso básico y esencial en la conducta y el aprendizaje animal.

Debido al interés en la adaptación del comportamiento a factores temporales, se ha intentado modelar la relación existente entre el tiempo y el comportamiento. A partir de la ubicación temporal del evento a estimar o del ajuste de conducta que el sujeto deba hacer según los eventos, Killen y Fetterman (1988) clasifican los programas de estimación temporal en tres grupos: *inmediata*, *retrospectiva* y *prospectiva*. Estos programas permiten estudiar dos procesos importantes en la estimación temporal: el proceso de Diferenciación Temporal, que se refiere a la capacidad para emitir la respuesta correcta en el momento adecuado, y el proceso

de Discriminación Temporal que se refiere al proceso a través del cual se estima el tiempo transcurrido y se comparan eventos de duraciones diferentes (Bradshaw y Hibbard, 1998).

Para estudiar el proceso de diferenciación temporal, se utilizan los programas de estimación inmediata, en ellos las respuestas de un organismo reflejan la estimación del tiempo que está transcurriendo; los procedimientos que más se utilizan son el de Intervalo Fijo (IF) en operante libre o en ensayos discretos (Catania, 1970), el procedimiento de pico (S. Roberts, 1981) y el procedimiento de reforzamiento diferencial de tasas bajas (Richards, Sabol y Seiden, 1993). Por otro lado, para estudiar el proceso de discriminación temporal, se utilizan los programas de estimación temporal retrospectiva, en los cuales el dato de principal interés es la respuesta de un organismo con relación a la duración de un evento que ya ha transcurrido; los procedimientos que más se utilizan son el de generalización (Church y Gibbon, 1982) y el de bisección temporal (Maricq, Roberts y Church, 1981; Meaux y Chelonis, 2003; Meck, 1983). Finalmente, en los programas de estimación temporal prospectiva las respuestas de los organismos dependen de la estimación del tiempo que transcurra entre su conducta y la ocurrencia de un evento. Generalmente, este procedimiento se utiliza en programas de autocontrol (Ho, Body et al., 2003; Klimkeit, Mattingley et al., 2004; Klimkeit, Sheppard, Lee y Bradshaw, 2004).

Debido a que el programa de estimación temporal inmediata será empleado en los experimentos de este proyecto, éste se describirá con mayor detalle.

En los programas de estimación temporal inmediata, la tarea del organismo es estimar el paso de cierto intervalo, normalmente el tiempo para que el reforzador esté disponible. El programa de reforzamiento de Intervalo Fijo (IF) ha sido uno de los más utilizados en los estudios que emplean el programa de estimación temporal inmediata. En éstos se especifica la condición bajo la cual un estímulo discreto (por ejemplo una luz o un sonido) se encenderá o se apagará, y la condición bajo la cual el reforzador se entregará. Los ensayos discretos de IF son

programas de reforzamiento en los cuales se entrega el reforzador a la primera respuesta que ocurra después de que ha transcurrido un tiempo fijo desde que se encendió un estímulo. En este programa de reforzamiento, la tasa de respuesta aumenta en función del tiempo desde que inicia el estímulo hasta que está disponible el reforzador. Se observa una regularidad en la tasa de respuesta, la cual es muy baja inmediatamente después de la obtención del reforzador y se acelera cada vez más, hasta la obtención del siguiente reforzador. Lo anterior es una demostración de adaptación conductual ya que muestra lo que le conviene al organismo hacer. En el procedimiento de pico (S. Roberts, 1981), además de los ensayos reforzados en los que un IF está en efecto, existen ensayos no reforzados de una duración al menos tres veces mayor al IF que solamente pueden diferenciarse porque ha transcurrido el tiempo sin la obtención del reforzador. Este programa permite observar tanto la estimación de la anticipación del reforzador, como la estimación de que el tiempo esperado para el reforzamiento ha transcurrido sin que éste se presente. Cuando el organismo se ajusta a este programa, en los ensayos no reforzados se observan seis regularidades: *Simetría*.- un incremento progresivo en la tasa de respuestas hasta un punto máximo (pico) seguida por una disminución progresiva proporcional de la tasa de respuesta; *Tiempo Pico*.- la máxima tasa de respuestas está alrededor de la duración del IF reforzado; *Estimación Proporcional*.- el tiempo pico incrementa linealmente con el tiempo del intervalo reforzado; *Variabilidad Escalar*.- la desviación estándar del tiempo pico incrementa linealmente con el valor de la duración a estimar; *Ley de Weber*.- el coeficiente de variación (la desviación estándar dividida entre la media) es constante sin importar los valores absolutos de las duraciones estimadas y *Sobreposición*.- las funciones pico de cualquier rango se encimarán cuando la duración del estímulo se divida entre el tiempo pico (Church, 2002a).

En este contexto, la propiedad escalar se deriva de la suposición de que el error al acumularse un valor es proporcional a la duración del criterio. Los resultados obtenidos de este modelo han sugerido que los organismos comparan duraciones empleando las razones entre ellas y no las diferencias absolutas. Esta propiedad

muestra que la sensibilidad temporal es constante, es decir, que para percibir un cambio se necesita un cambio en la proporción de tiempo, no en la misma duración absoluta. En consecuencia, las reglas de decisión en el modelo son relativas al tiempo y no utilizan valores absolutos, es decir, los estimados subjetivos de las duraciones absolutas se ajustan a la ley de Weber: la diferencia requerida para discriminar una duración de otra es una fracción de dicha magnitud. Esta propiedad del proceso de estimación temporal da como resultado la sobreposición de las curvas de ejecución al graficar la variable dependiente como una función del tiempo relativo (Gibbon y Church, 1990).

Estas regularidades han dado lugar a diversos modelos de estimación temporal que han buscado un “reloj”, o un mecanismo equivalente, que traduzca el tiempo físico en un código utilizable para los organismos. Sin embargo, en el estudio de la percepción del paso del tiempo, es difícil considerar al tiempo como un estímulo físico, por lo que no es posible mencionar la existencia de un sistema sensorial específico para el mismo. Una teoría que ha guiado la investigación actual en la estimación temporal es la Teoría de Expectancia Escalar (TEE) (Gibbon, 1991; Gibbon, Church y Meck, 1984), la cual apela a mecanismos internos hipotéticos; el funcionamiento de tales mecanismos es postulado como la causa de la adaptación temporal del comportamiento. De acuerdo a esta teoría cognoscitiva, existen tres componentes en el mecanismo que guía el proceso de ajuste temporal del comportamiento: un reloj, una memoria y un comparador.

El primer nivel, el **Reloj** (ver Figura 1), consta de a) un generador, que emite pulsos mediante los cuales el tiempo es medido b) un switch o interruptor, sensible a procesos atencionales que determina cuando los pulsos son tomados en cuenta, y c) un acumulador, en el que el número total de pulsos se almacena. El número de pulsos en el acumulador representa la cantidad de tiempo que ha transcurrido desde que el switch fue cerrado y la estimación temporal comenzó. El siguiente nivel, **Memoria**, está compuesta por una memoria de trabajo, en la que el contenido del acumulador en el ensayo actual es copiado, y una memoria de referencia, en la que se encuentran los diversos tiempos que han sido depositados en el acumulador. El tercer nivel, **Decisión**, aplica una regla de comparación que

determina si el valor en el acumulador (memoria de trabajo) se aproxima al valor de una muestra obtenida de la memoria de referencia, en cuyo caso se ejecuta la respuesta.

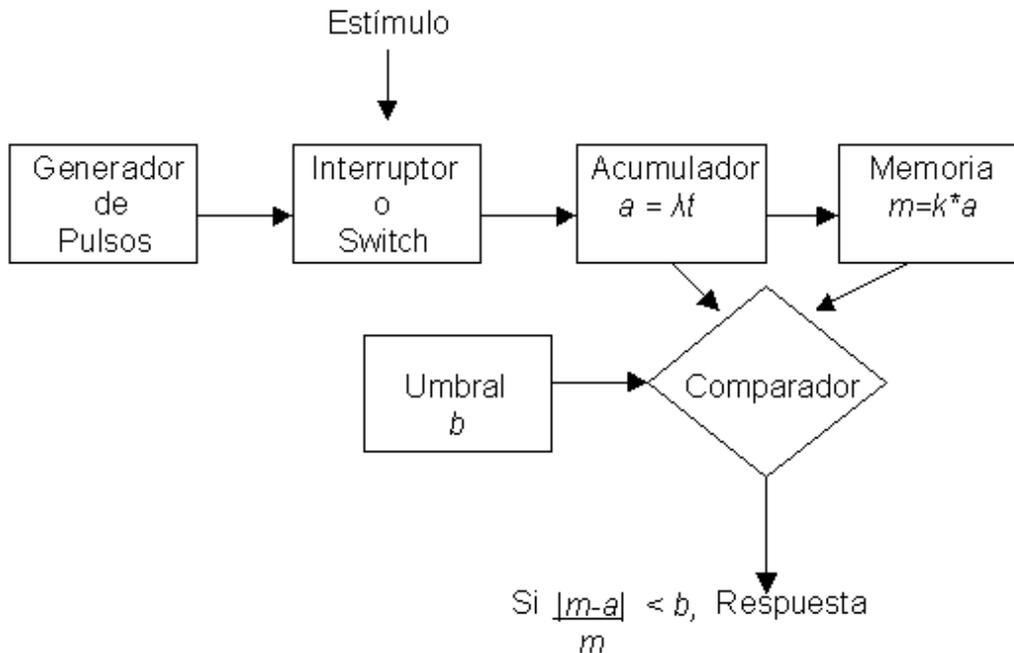


Figura 1. Teoría de Expectancia Escalar (Church, 2002b). El inicio de un estímulo cierra el switch y permite que los pulsos del generador entren al acumulador (λ es la media de pulsos por segundo, y t los segundos). El almacenamiento en Memoria ocurre cuando se entrega un reforzador: número de pulsos en el acumulador, multiplicado por un valor aleatorio k^* , se almacenan en la memoria temporal. La recuperación de memoria ocurre cuando se inicia el estímulo: un elemento de la muestra almacenada en memoria se copia en el comparador. Se compara continuamente la diferencia relativa entre el valor del acumulador y la muestra de memoria $(|m-a|/a)$ con el umbral (b); se responde hasta que esta diferencia relativa disminuya por debajo del umbral.

En un programa de intervalo fijo, la estimación temporal procede de la siguiente manera: el generador de pulsos puede estar continuamente corriendo sin que los pulsos se adicione en el acumulador, pues si el switch está abierto, los pulsos no pasan y por lo tanto no se suman al acumulador. Se ha propuesto que la tasa del generador de pulsos es de tipo Poisson, es decir, la emisión de pulsos es aleatoria pero con una tasa promedio constante. La presentación de un estímulo que señale información temporal significativa, como el inicio de la duración a estimar, hace que el switch se cierre y permita el paso de los pulsos del generador al acumulador. El contenido del acumulador crece como una función lineal del tiempo real. Cuando se entrega un reforzador, el interruptor se abre y el flujo de pulsos

deja de pasar. El conteo de los pulsos se multiplica por una constante y se almacena en la memoria de referencia. Así, la memoria de referencia está formada por una distribución de valores y al comenzar un nuevo ensayo, el sujeto compara el registro actual de pulsos (memoria de trabajo) con un valor tomado al azar que guardó en la memoria de referencia y a través de una regla de decisión relativa, concluye si es momento para emitir la respuesta. La regla para la emisión de respuesta, se denomina Proximidad Relativa y se basa en comparaciones relativas. Se obtiene una razón de la diferencia del número de pulsos almacenados en el acumulador y el valor obtenido de la memoria de referencia, y se divide entre el valor de memoria de referencia. Cuando esta diferencia relativa disminuye por debajo de un umbral, se comienza a emitir la respuesta. Esta regla se aplica cuando se estima una sola duración. Por lo tanto, de acuerdo con la Teoría de Expectancia Escalar, el tiempo transcurrido desde el marcador temporal se refleja en el número de pulsos almacenados y con base a este número y a un valor almacenado previamente en memoria se decide si se emite o no una respuesta.

Como anteriormente se mencionó, uno de los tantos procedimientos que se han empleado para determinar el grado en el que el tiempo efectivamente controla el comportamiento del animal y la forma en que lo hace es el procedimiento de pico (S. Roberts, 1981), el cual es una modificación del procedimiento de Catania (1970). En éste, se presentan ensayos de un programa IF mezclado con ensayos no reforzado de una duración de al menos tres veces mayor de la del IF, los cuales están separados por intervalos de duración variable. En este procedimiento, además de que el animal estima si ya es momento de responder para obtener el reforzador, debe estimar si el tiempo asociado con éste ya ha pasado; por lo tanto, únicamente se consideran los ensayos no reforzados para calcular el tiempo pico, el cual es el tiempo que se ha asociado con reforzamiento y se obtiene de la tasa pico, que es el punto en el que la tasa de respuesta alcanza su valor máximo; así Roberts concluyó que el sistema que permite la adaptación del comportamiento a factores temporales, está formado por sistemas separados, uno encargado de estimar el tiempo y otro en producir la respuesta.

Con fin de conocer el modo de operación del reloj que regula el comportamiento, se han realizado diversas investigaciones en las cuales se ha modificado el procedimiento de pico, bajo este paradigma la señal del IF es brevemente interrumpida durante el ensayo. Investigación previa de este paradigma ha producido diversos resultados: S. Roberts (1981) reportó que el reloj deja de acumular el tiempo durante la interrupción, es decir el switch se abre, y que el tiempo posterior a la interrupción se suma al tiempo previamente acumulado antes de la interrupción. Esto implica retención del tiempo acumulado en la memoria de trabajo durante la interrupción. Estos resultados sugirieron que el reloj tiene muchas de las propiedades cualitativas de un reloj de pulso. Por otro lado, W. A. Roberts, Cheng y Cohen (1989) concluyeron que durante las interrupciones el reloj borra el tiempo previamente acumulado. Esta aproximación sugiere que el valor del tiempo en la memoria de trabajo al final de la interrupción es cero, lo cual no tiene implicaciones directas con la forma en que el switch opera. Los hallazgos anteriores sugieren que el reloj puede apropiarse una de estas dos estrategias, detenerse o reiniciarse, cuando los sujetos se enfrentan a cambios en los estímulos durante el ensayo y actualmente se realiza investigación para conocer las variables que determinan uno u otro tipo de operación del reloj (Menez y López, 2006). Estas estrategias pueden ser consideradas consecuencias dicotómicas que reflejan el efecto de dos componentes diferentes combinados del modelo del reloj interno: el switch y la memoria de trabajo (Cabeza de Vaca, Brown y Hemmes, 1994).

El modelo tiene ciertas ventajas, ya que se aplica a muchas especies y a un gran número de procedimientos. La TEE de alguna manera no sólo ha guiado la investigación de la estimación temporal, sino que ha permitido la investigación conjunta de las diversas disciplinas relacionadas con el ajuste temporal del comportamiento (para una revisión ver Church, 2002a).

Como se ha mencionado, el procesamiento de la información relacionada con el tiempo es esencial en el funcionamiento diario de todo sujeto, ya que involucra

diversos niveles de análisis, desde la simple percepción del paso del tiempo, hasta niveles más elevados de procesamiento de información cognitiva como la planeación (Biederman, Faraone et al., 1993; Murphy y Barkley, 1996). Por lo tanto, a lo largo de los años, no sólo ha aumentado el interés por conocer como se procesa la información temporal, sino también su relación con la sintomatología clínica y las disfunciones neurológicas (para una revisión ver Radonovich y Mostofsky, 2004). Se ha encontrado que déficits en el procesamiento de la información temporal pueden contribuir a resultados cognitivos y conductuales deficientes, ya que esta habilidad permite una adaptación exitosa a las regularidades temporales del ambiente (Toplak, Dockstader y Tannock, 2006). Debido a su gran importancia en los procesos conductuales más básicos, es de esperarse que pequeñas desviaciones en el proceso de estimación temporal contribuyan a déficits cognitivos importantes, así como a la presencia de trastornos psiquiátricos y desórdenes neurológicos (Berlin y Rolls, 2004; Davalos, Kisley y Ross, 2003; Pastor, Artieda, Jahanshahi y Obeso, 1992).

Muchas investigaciones han propuesto que la corteza frontal está involucrada en la percepción temporal (Grodzinsky y Barkley, 1999); sin embargo, no se ha establecido la manera en que contribuyen los lóbulos frontales al procesamiento de la información temporal (para una revisión ver Radonovich y Mostofsky, 2004). Diversas investigaciones, basadas en estudios metabólicos del cerebro, tomografías de emisión de positrones, electroencefalogramas, así como análisis estructurales de resonancias magnéticas han encontrado una actividad reducida de los lóbulos frontales (para una revisión ver Panksepp, Burgdorf, Turner y Gordon, 2003). Es bien sabido que normalmente los lóbulos frontales regulan la atención (para una revisión ver Toplak et al., 2006), lo cual ayuda a explicar el porque los niños con maduración de lóbulos frontales lenta tienen habilidades de atención pobres. También es bien sabido que daños en los lóbulos frontales pueden dar como resultado respuestas sociales anormales (Damasio, 1994) y los síntomas del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) generalmente son muy similares a los de individuos con lesiones en lóbulos frontales (Barkley, 1997; Castellanos, 2001; Grodzinsky y Barkley, 1999). Mimura, Kinsbourne, y O'Connor (2000) concluyeron que el gran número de errores que

tienen al estimar duraciones los pacientes con lesiones en los lóbulos frontales se debe a problemas relacionados con la memoria de trabajo. De esta manera, las investigaciones neuronales basadas en estimación temporal pueden aportar información relevante para entender los déficits que se observan en personas con el TDAH (Voeller, 1986).

El TDAH es un síndrome clínico que ha recibido poca atención en cuanto al procesamiento temporal. Investigaciones previas tanto psicológicas como neurológicas, se han enfocado en déficits relacionados a las “funciones ejecutivas” (por ejemplo: atención, memoria de trabajo, y planeación). Muy pocos investigadores abordan la posibilidad de que los déficits que tienen en las actividades que realizan diariamente se vean afectadas por las dificultades con el procesamiento temporal (para una revisión ver Barkley, 1998a; Barkley, Murphy y Bush, 2001). Tracey, Monaco, et al., (1998) señalan el papel de la estimación temporal para entender las señales que predicen eventos posteriores. Volz, Nenadic et al., (2001) han presentado las disfunciones temporales como un déficit que puede afectar diversos comportamientos, como la secuencia de conducta motora y la planeación de eventos basados en el tiempo. Uno de los problemas asociados con el procesamiento temporal que son más obvios, incluyen dificultad en estimar la duración de las pruebas o problemas para programar eventos secuenciales apropiadamente (Mangels, Ivry y Shimizu, 1998). En el TDAH, estas dificultades, pudieran ser parcialmente explicadas por déficits en estimación temporal en lugar de los déficits cognitivos tradicionalmente asociados con el TDAH como los déficits en funciones ejecutivas y problemas de memoria.

2. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

El TDAH es el trastorno neuroconductual más frecuente en la infancia, es una de las enfermedades crónicas que afectan a los niños de edad escolar con mayor prevalencia y es el más estudiado de la infancia.

Se calcula que el TDAH afecta a los niños en edad escolar entre 3- 17% y provoca la mitad de todas las remisiones a consultas diagnósticas (Barkley, 1998a). Es frecuente que aparezca en los parientes biológicos de primer grado. Alrededor del

30% de los sujetos con TDAH sufren discapacidades de aprendizaje. Casi todos encuentran difícil el aprendizaje pasivo que requiere un rendimiento continuo, vigilancia sostenida y la terminación de la tarea (para una revisión ver Barkley, 1991; Barkley, Grodzinsky y DuPaul, 1992). Estudios de seguimiento de niños que han sido diagnosticados con TDAH, señalan que los síntomas persisten una vez que termina la adolescencia de un 30 al 80% (Biederman, Mick, Faraone y Burbach, 2001). Se ha observado que aunque la hiperactividad tiende a disminuir con la edad, los adolescentes y adultos pueden mostrar síntomas residuales de falta de atención e impulsividad, tales como inquietud, movimientos continuos, dificultad para completar las tareas y breve mantenimiento de la atención (Barkley, Fischer, Edelbrock y Smallish, 1990; Biederman et al., 1993).

Aunque la etiología se desconoce, se han propuesto diversas teorías, unas que enfatizan causas bioquímicas y fisiológicas (Satterfield y Dawson, 1971), y otras que únicamente se basan en un análisis de correlación entre comportamientos y variables psicosociales (para una revisión ver Sprich-Buckminster, Biederman et al., 1993). La hipótesis más aceptada sugiere la existencia de algunas alteraciones en los neurotransmisores de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico (Harrington y Haaland, 1999; Lange, Paul, Naumann y Gsell, 1995; Malapani, Deweer y Gibbon, 2002; Malapani, Rakitin et al., 1998; Pastor et al., 1992), con disminución de la actividad o estimulación de la parte superior del tronco del encéfalo y de las vías fronto-mesencefálicas (Barkley, 1998a, 1998b; Oades, 1998). Se ha propuesto también como causas posibles las toxinas, la inmadurez neurológica, las infecciones, las exposiciones intrauterinas a fármacos, las lesiones craneoencefálicas y distintos factores medioambientales (Perbal, Couillet, Azouvi y Pouthas, 2003).

Según la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) el TDAH se caracteriza por inatención, que incluye una distracción aumentada y dificultad para mantener la atención, un control deficiente de los impulsos y una disminución de la capacidad de autoinhibición, así como por hiperactividad e inquietud motora (APA, 1994).

Los signos fundamentales del trastorno son la falta de atención y la impulsividad frecuentes e intensos. El DSM-IV identifica tres tipos de TDAH: con síntomas predominantemente hiperactivos-impulsivos, con síntomas principalmente de inatención y el tipo combinado. Para llegar al diagnóstico es imprescindible encontrar la falta de atención; los criterios corresponden a 9 signos de falta de atención, 6 de hiperactividad y 3 de impulsividad.

Los signos de falta de atención son: 1. no prestan atención a los detalles; 2. se distraen fácilmente en las tareas o juegos; 3. no parecen escuchar lo que se les dice; 4. a menudo no siguen instrucciones, ni terminan las tareas; 5. tienen dificultad para organizar las actividades; 6. tienden a evitar, les desagrada o se niegan a participar en tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido; 7. suelen perder cosas; 8. se distraen fácilmente con los estímulos externos, y 9. suelen ser olvidadizos.

Los signos de hiperactividad son: 1. movimientos frecuentes y continuos o agitación; 2. incapacidad para mantenerse por mucho tiempo en un lugar; 3. inquietud y actividad en situaciones en las que esa conducta es inapropiada; 4. dificultad para dedicarse tranquilamente a actividades de ocio; 5. suelen estar activos, y 6. hablan en exceso.

Los signos de impulsividad son: 1. respuestas precipitadas; 2. dificultad para esperar su turno, y 3. interrumpen las actividades de otros.

No es necesario que todos los criterios que establece el DSM-IV estén presentes, pero sí que hayan persistido durante 6 meses y que la conducta sea estadísticamente anormal para la edad y el nivel de desarrollo. Los síntomas también deben ser generalizados (estar presentes en al menos dos o más contextos) y deben alterar el funcionamiento social o académico del niño para funcionar con normalidad (Erhardt y Hinshaw, 1994; Ponsford y Kinsella, 1988). Finalmente, los síntomas no deben ser secundarios a otro trastorno.

El TDAH, se ha asociado con déficits cognitivos bien definidos, los modelos de trabajo actual del trastorno sugieren que éste se caracteriza mejor como un desorden de funciones ejecutivas (para una revisión ver Barkley, Edwards et al., 2001). Según Welsh (1998), las “funciones ejecutivas” son las capacidades que le

permiten a una persona comprometerse exitosamente en conductas propias, independientes e intencionales. Ejemplos de funciones ejecutivas son la memoria de trabajo, automonitoreo y autorregulación (Barkley, 1998a). Al comparar a los sujetos con TDAH con el grupo control, se ha observado que éstos tienen peor desempeño en pruebas que involucran: control para inhibir respuestas, memoria de referencia, atención sostenida, cambio de estrategias y planeación (para una revisión ver Kerns, McInerney y Wilde, 2001).

Estudios neuropsicológicos sobre el TDAH, han apoyado la posibilidad de un déficit en la percepción temporal (para una revisión ver Castellanos, 1997). Clínicamente, también hay razones para examinar aun más el constructo de la percepción temporal, ya que se ha reportado que el registro del paso del tiempo y la habilidad para reproducir duraciones están deterioradas en niños (Kerns et al., 2001; Meaux y Chelonis, 2003), adolescentes (Barkley, Anastopoulos, Guevremont y Fletcher, 1991; Barkley, Edwards et al., 2001) y adultos (Biederman et al., 1993; Murphy, 1996) con TDAH. Los parientes de las personas con TDAH reportan que éstas responden abruptamente y que no esperan el momento indicado para responder, además de que parece que no pueden esperar su turno, lo cual sugiere que hasta pequeñas duraciones temporales les parecen muy grandes (para una revisión ver Toplak y Tannock, 2005).

Castellanos y Tannock (2002) destacan la necesidad de encontrar los endofenotipos (característica cuantificable y heredable que indica la propensión de un individuo a desarrollar cierta enfermedad) asociados al TDAH, y sugieren que el procesamiento de información temporal puede ser un potencial endofenotipo capaz de explicar la hiperactividad motora, la impulsividad cognitiva, el déficit de estimación temporal, y la variabilidad en tiempos de reacción observados en pruebas de inhibición motora.

Sin embargo, la investigación que se ha realizado con personas que sufren del TDAH ha tenido la desventaja de no poder aislar el impacto de otras variables, (nivel socioeconómico, ambiente escolar, relación con los padres, exposición previa a fármacos y comorbilidad) pues la presencia del trastorno no es la única

diferencia con las personas que son usadas como controles (Davids, Zhang, Tarazi y Baldessarini, 2003). Para simplificar un fenómeno y facilitar su comprensión, la investigación clínica se beneficia del uso de modelos animales ya que tienen las ventajas de que el investigador trabaja con un sistema más simple, los datos son más fáciles de interpretar que el caso clínico en toda su expresión, los grupos son genéticamente más homogéneos, y es posible realizar una mayor cantidad de intervenciones que en los seres humanos. Además de estas ventajas, los modelos animales cancelan o minimizan los complejos efectos de mortalidad o cambio en la composición de la unidad experimental, la previa exposición a fármacos, las interacciones familiares y otros factores sociales implicados en los trastornos psiquiátricos.

3. Modelos Animales de TDAH

Un modelo animal debe parecerse al desorden clínico en semiología (signos, síntomas y consecuencias de la enfermedad), respuestas al tratamiento, fisiopatología (relación entre las funciones del organismo y sus posibles alteraciones) y etiología (causa de la enfermedad) (Davids et al., 2003).

Como posibles modelos animales del TDAH se han propuesto ratones transgénicos carentes de receptor a la dopamina, ratas sometidas a hipoxia neonatal, ratas con desarrollo alterado del cerebelo, animales expuestos a tóxicos ambientales, ratas macho hiposexuales y ratas espontáneamente hipertensas, entre otros (para una revisión ver Davids et al., 2003). En la actualidad, las Ratas Espontáneamente Hipertensas (REH) son el modelo animal del TDAH más empleado y aceptado.

Esta cepa se originó de Ratas Wistar-Kyoto (RWK) seleccionadas artificialmente por hipertensión. Adicionalmente de la presión sanguínea elevada, al compararlas con su grupo control (RWK), las REH muestran características conductuales y neurobiológicas similares al TDAH (Sagvolden, Metzger et al., 1992).

Aunque un modelo animal difícilmente puede ser un modelo perfecto para un desorden en sujetos humanos, si cumple con los criterios de validez aparente, validez de constructo y validez predictiva, puede considerarse un modelo apropiado (Wilner 1984).

Los modelos con validez aparente, son los que igualan las características del desorden, imitando, aunque de una forma más simple, los déficits conductuales del caso clínico.

La validez aparente del modelo se ha enfocado en igualar hiperactividad, inatención e impulsividad, conductas que se han relacionado como centrales en el TDAH.

Hiperactividad. El criterio que establece el DSM-IV para considerar hiperactividad es presentar movimientos excesivos inapropiados a la situación. Diversos procedimientos han aportado evidencia de que las REH son más activas que su grupo control, las RWK (Berger y Sagvolden, 1998; Johansen y Sagvolden, 2005a, 2005b; Johansen, Sagvolden y Kvande, 2005; Sagvolden, Pettersen y Larsen, 1993). Cuando REH fueron reforzadas por permanecer inmóviles en un área específica de la caja durante un tiempo corto, se comportaron tan bien como los sujetos control; sin embargo, cuando se requirieron de 8 a 10 segundos de inmovilidad, las REH fueron incapaces de obtener reforzadores (Wultz y Sagvolden, 1992), esta conducta es parecida a los movimientos agitados de los niños con TDAH.

Impulsividad. La definición de impulsividad del DSM-IV, se refiere a la dificultad para esperar turno, interrumpir o entrometerse en las actividades de los demás (comportamientos que no tienen equivalente en el modelo animal) y responder precipitadamente. En las investigaciones con animales, la impulsividad motora se caracteriza por la emisión de una mayor proporción de tiempos entre respuestas (TER) cortos (Sagvolden, 2000; Sagvolden, Russell et al., 2005). Por ejemplo, bajo programas de razón variable o intervalo variable, los TER de las REH son más cortos, aun cuando este patrón de respuesta sea ineficiente porque no produce un incremento en la tasa de reforzamiento.

Inatención. Los signos que han tomado los modelos animales para definir la falta de atención son la fácil distracción en las tareas sin considerar los detalles. Usando un programa múltiple intervalo fijo (IF) y extinción (EXT), en los cuales el tipo de programa se señala con diferentes estímulos, las REH respondieron más en el programa de extinción que las RWK (Berger y Sagvolden, 1998; Boix, Qiao, Kolpus y Sagvolden, 1998; Sagvolden, 2000; Sagvolden et al., 1993).

El segundo tipo de validez, se refiere a ser consistentes con aspectos teóricos del trastorno como la fisiopatología y los tratamientos. Uno de los hechos en que existe consenso, es la estrecha relación existente entre el TDAH y la alteración del sistema dopaminérgico, por lo que es interesante señalar que las REH también presentan un funcionamiento del sistema dopaminérgico por debajo de lo normal (Russell, de Villiers et al., 1995). Elementos adicionales de la validez de constructo, se obtienen del hecho de que las anomalías cognitivas y funcionales de REH son atenuadas mediante tratamiento con fármacos estimulantes de amplio uso en el tratamiento de TDAH como el metilfenidato y d-anfetaminas (Russell, de Villiers et al., 2000).

Finalmente, la validez predictiva, representa la capacidad para predecir aspectos conductuales, genéticos y neurobiológicos desconocidos. Los métodos disponibles en laboratorios de neurociencias pueden encontrar con gran precisión las estructuras cerebrales que están alteradas y proveer datos anatómicos y bioquímicos para investigar el TDAH en niños. Estos hechos sugieren que las REH son un modelo que también tiene validez predictiva potencial (Davids et al., 2003).

Planteamiento del problema

Investigaciones previas, han demostrado que las personas con el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) muestran déficit al discriminar duraciones (para una revisión ver Toplak et al., 2006). Dado el interés en modelar con animales el TDAH, grandes esfuerzos de investigación han sido dirigidos a encontrar un modelo animal confiable de dicho trastorno. Sin embargo, a pesar de

la extraordinaria importancia que se le adjudica al proceso de estimación temporal en el TDAH, no existen investigaciones de los procesos de estimación temporal inmediata en las Ratas Espontáneamente Hipertensas (REH); por lo tanto, el presente trabajo pretende: A) En la primera fase, mediante un procedimiento de pico, en el cual además de los ensayos IF 30s, existen ensayos no reforzados de una duración por lo menos tres veces mayores al IF, obtener datos acerca del proceso de estimación temporal inmediata en REH, que a su vez puedan ser empleados en la validación del modelo.

B) En la segunda fase, utilizando un procedimiento de pico con interrupciones, en el cual en el 40% de los ensayos, a los 6 ó 15 segundos de inicio del intervalo pico se apaga la luz durante 9 segundos, obtener información del modo de operación del reloj de las REH, ya que éste se relaciona con los procesos de atención y memoria.

MÉTODO

Sujetos

Los sujetos experimentales fueron 4 Ratas Espontáneamente Hipertensas (REH) y 4 Ratas Wistar Kyoto (RWK) ingenuas experimentalmente de aproximadamente tres meses de edad y con un peso inicial entre 226 y 356 gramos. Los sujetos fueron donados por el departamento de farmacobiología del Cinvestav. Los sujetos se colocaron en compartimentos individuales en una habitación con temperatura controlada y un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas, iniciando el periodo de luz a las 7 a.m. Al inicio del experimento se les restringió el alimento hasta que alcanzaron el 80% de su peso corporal en alimentación libre; en su caja habitación el acceso al agua fue sin restricciones. Durante el experimento recibieron aproximadamente 10 gr. de comida por día, para que se mantuvieran en el peso mínimo criterio. Las sesiones experimentales se corrieron 7 días a la semana de las 13 a las 15 horas.

Aparatos

Se emplearon 8 cámaras de condicionamiento operante (Med-008-B1) de 20 centímetros de alto, 32 de largo y 26 de ancho contenidas en cajas

sonoamortiguadoras de 42 centímetros de alto, 64 de largo y 38 de ancho. Las cajas tienen, a 6 cm del piso en la pared frontal, dos palancas de respuesta retráctiles (de 2 cm. de largo y 4 de ancho) que se encuentran separadas por un comedero localizado 2 cm arriba de la rejilla en la que se posaba el sujeto. Una palanca se localiza a 1 cm del borde izquierdo y la otra a 1 cm del borde derecho, éstas requieren de aproximadamente 0.10 N para ser activadas. Una luz de 3wt. se encuentra colocada en la parte trasera de la caja para proveer iluminación general, y un foco de 2 wt. arriba de cada palanca es encendido siempre que la respuesta en esa palanca es potencialmente reforzable. Durante el experimento, sólo estuvo presente la palanca derecha. Cada caja cuenta con un extractor de aire que a la vez funciona como ruido blanco, para enmascarar aun más los sonidos provenientes del exterior. El reforzador consistió en un pellet marca Noyes de 45 mg. La presentación de estímulos y la recolección de datos se realizaron mediante una interfase (Med-Syst.-8) conectada a una computadora Pentium 4, la cual registra los tiempos de ocurrencia de las respuestas con una aproximación a la centésima de segundo.

Procedimiento

Preentrenamiento

Sesiones 1-2: Con el fin de habituar a los sujetos a las cajas operantes, éstos se colocaron durante 30 minutos dentro de las cajas, las cuales tenían 50 pellets disponibles en el comedero.

Sesiones 3-4: Entrenamiento a la palanca. Se mantuvo encendida la luz encima de cada una de las palancas y la luz general. Se empleó un programa alternativo, que entregaba un pellet cada 45 segundos independientemente de la conducta del sujeto o inmediatamente después que presionara la palanca (programa tiempo fijo 45 segundos y de razón fija 1). Este entrenamiento duró hasta que se los sujetos obtuvieron 80 reforzadores dos días seguidos; lo cual para la mayoría de los sujetos ocurrió después de dos sesiones de 30 minutos.

Sesiones 5-6: Durante las primeras 2 sesiones, para asegurar una tasa de respuesta elevada, se empleó un programa de reforzamiento de Intervalo Aleatorio 15 segundos, señalado por una luz encendida sobre la palanca de respuesta derecha; el número de reforzadores por sesión fue de 50.

Sesiones 7-8: El entrenamiento fue idéntico a las sesiones 5 y 6, con excepción que se empleó un programa de reforzamiento de Intervalo Aleatorio 30 segundos.

Fase Experimental

Entrenamiento en Pico

Sesiones 9-68: Cada sesión consistió de 65 ensayos discretos, de los cuales 50 emplearon un programa de reforzamiento de Intervalo Fijo 30 segundos (IF 30s) y los otros 15 fueron ensayos discretos no reforzados o ensayos pico, en los cuales, los estímulos discriminativos (luz general y luz sobre la palanca) permanecieron encendidos, por lo menos, durante 90s sin que el IF 30s estuviera activo. Las sesiones siempre comenzaron con 5 ensayos de IF 30s (los cuales no se tomaron en cuenta en el análisis); el orden de presentación de los 60 ensayos restantes fue aleatorio. Al inicio de cada ensayo se encendía la luz general y la luz sobre la palanca. En los ensayos pico, después del tiempo señalado, se apagaba la luz general y la luz sobre la palanca de respuesta e iniciaba un Intervalo entre Ensayos (IEE) de duración variable (46 segundos en promedio). En los ensayos IF, se entregaba un reforzador si se emitía una respuesta después de cumplirse el requisito de tiempo (30 segundos), posteriormente se apagaban los estímulos discriminativos e iniciaba un IEE.

Entrenamiento en Pico con Interrupciones

Sesiones 69-83: Durante estas sesiones, el 40% de los ensayos no reforzados incluyeron interrupciones. Estos ensayos se presentaron de manera aleatoria y se organizaron en tres bloques de 20 ensayos cada uno (15 ensayos IF reforzados, 3 ensayos Pico y 2 ensayos con interrupción). Las sesiones fueron iguales a las de la fase anterior con la excepción de que la luz sobre la palanca y la luz general se apagaron durante 9 segundos después de iniciado el ensayo pico. Las interrupciones fueron de dos tipos: a) temprana, en la cual la luz sobre la palanca y la luz general se apagaron al segundo 6 y b) tardía, en la cual la luz sobre la palanca y la luz general se apagaron al segundo 15. Cada tipo de interrupción se presentó en diferentes condiciones. Al igual que la fase anterior, las sesiones iniciaron con cinco ensayos IF 30.

Sesiones 84-90: Durante estas sesiones los sujetos estuvieron bajo la condición de línea base (pico sin interrupciones) para minimizar el impacto de una posible interacción entre los tipos de interrupción.

Sesiones 91-105: Los sujetos que durante las sesiones 69 a 83, estuvieron en la condición de interrupción temprana, se sometieron a la condición tardía, y los sujetos que estuvieron en la condición tardía, se sometieron a la condición temprana.

Análisis de datos

El periodo de respuesta, tanto en ensayos reforzados, como en no reforzados, se dividió en periodos de 1 segundo (bines); se registró en que periodo ocurrió cada una de las respuestas para conocer la frecuencia de respuestas en cada periodo por sesión. En las sesiones con ensayos pico sin interrupciones, los bins considerados fueron de 0 a 90 segundos, mientras que en los ensayos con interrupciones se consideraron los 90 segundos posteriores al término de la interrupción. Después de convertir la frecuencia a tasa de respuestas por minuto, la siguiente ecuación se ajustó a los datos individuales de los ensayos pico de cada sesión:

$$y = y_0 + ae^{\left[-0.5\left(\frac{x-x_0}{b}\right)^2\right]} \quad (1)$$

Donde x_0 es el tiempo pico, $y_0 + a$ es el rango estimado de respuesta pico, b representa la desviación estándar y x tomará sucesivamente el valor de cada uno de los bins; la división de la desviación estándar entre el tiempo pico da como resultado la fracción de Weber, que representa la precisión de la estimación.

El valor de estos parámetros fue calculado para cada sujeto en cada una de las últimas 12 sesiones de cada condición y mediante un Análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas se analizaron posibles diferencias entre grupos, sesiones y tipo de interrupción. El alfa considerado en todos los análisis fue de 0.05.

También se comparó el tiempo de espera, definido como el tiempo que transcurre entre el inicio del ensayo y la primera respuesta.

RESULTADOS

La conducta de estimación temporal se evaluó al analizar los parámetros resultantes del ajuste de la ecuación 1 a los datos de las últimas 12 sesiones de cada condición. El valor promedio de los diferentes parámetros analizados para cada grupo, con el error estándar de la media, se muestra en la Tabla 1.

Entrenamiento en Pico

La inspección visual de la tasa de respuesta promedio diaria para cada sujeto se mostró estable después de la sesión 40. La Figura 2 muestra el promedio de la tasa de respuesta en los ensayos IF (símbolos abiertos) y en los ensayos Pico (símbolos cerrados) de las últimas 12 sesiones. El panel izquierdo muestra la tasa de respuestas de las REH y el panel derecho el de las RWK. En ambos paneles, la sobreposición de los datos del IF con los datos de los primeros 30 segundos de los ensayos pico, indica que antes de los 30 segundos, en ninguno de los grupos hubo discriminación entre los ensayos reforzados y los no reforzados.

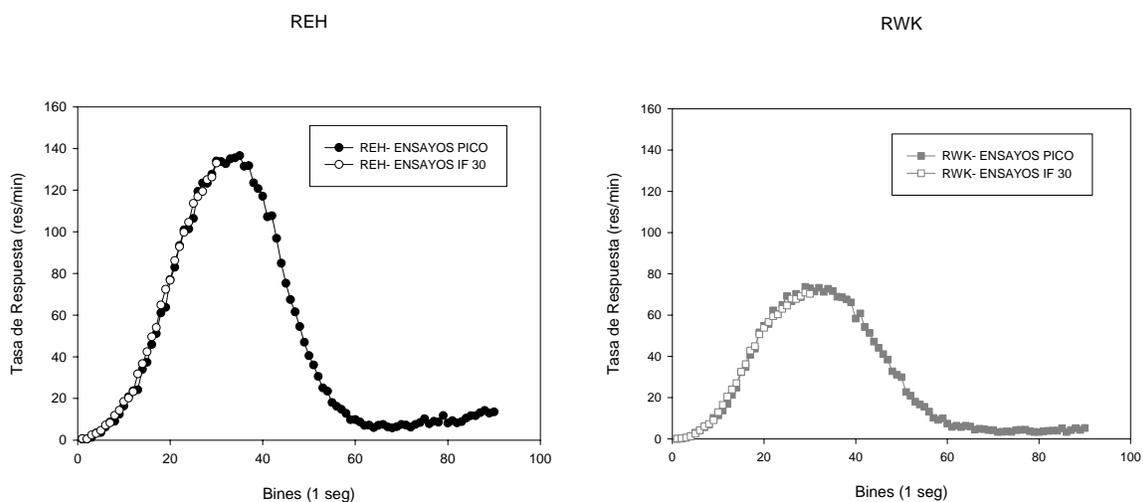


Figura 2. Promedio de la tasa de respuesta de las últimas 12 sesiones por grupo de los ensayos reforzados (IF 30) y de los ensayos no reforzados o pico para las REH (panel izquierdo) y las RWK (panel derecho).

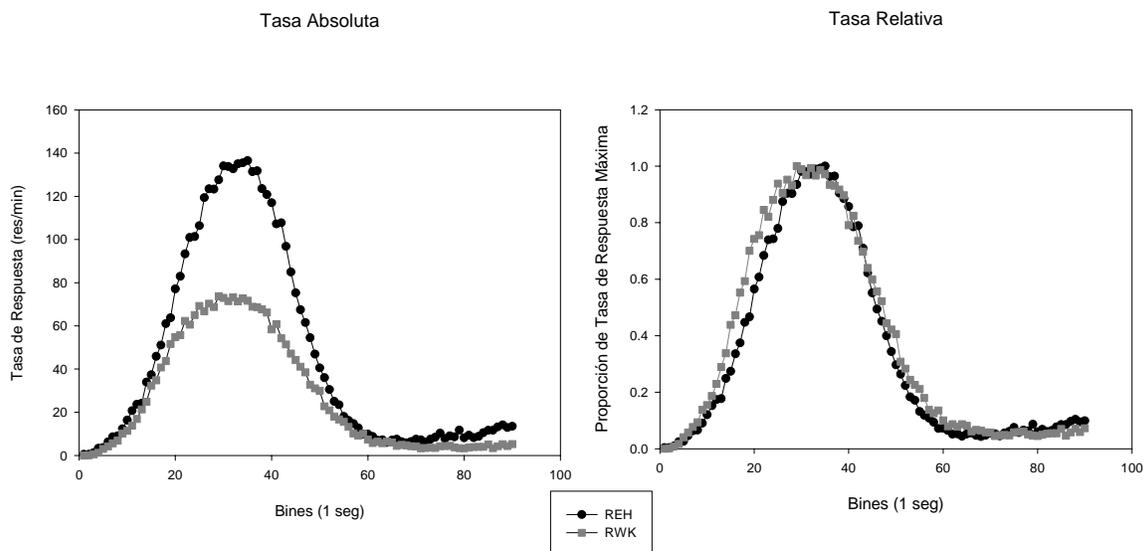


Figura 3. Muestra el promedio de la tasa de respuesta relativa (izquierda) y absoluta (derecha) de las últimas 12 sesiones de los grupos REH y RWK en los ensayos no reforzados o pico.

El panel izquierdo de la figura 3 muestra el promedio de la tasa de respuesta absoluta de los últimos 12 días para cada uno de los grupos. En éste se observa una notoria diferencia en la tasa de respuesta. Para cancelar esta diferencia, la tasa se graficó en una escala relativa, proporción de la tasa de respuestas máxima, encontrando que ambos grupos muestran patrones de respuestas muy similares. Para determinar si había una diferencia estadísticamente significativa en los diferentes parámetros analizados, se realizó un Análisis de Varianza. Se tomaron los datos individuales diarios correspondientes a las últimas 12 sesiones de la condición pico sin interrupciones. El primer análisis consistió en un ANOVA de medidas repetidas con Grupo (REH y RWK) como factor entre y Sesión como factor intra. La media de los valores de los parámetros de cada grupo de las últimas 12 sesiones, se puede observar en la Tabla 1.

Grupo	Tipo de ensayo	Tiempo Pico	Desviación Estándar	Fracción de Weber	Tasa Pico	R ²
REH RWK	PICO	32.86 ± 0.79	11.58 ± 0.70	0.35 ± 0.02	136.73 ± 17.54	0.99
		31.98 ± 0.92	13.48 ± 0.43	0.42 ± 0.01	73.09 ± 3.67	0.99
REH RWK	INTERRUPCIÓN TEMPRANA	43.82 ± 1.01	11.44 ± 0.62	0.26 ± 0.02	149.69 ± 22.90	0.99
		42.75 ± 1.47	13.30 ± 0.38	0.31 ± 0.02	72.99 ± 5.19	0.99
REH RWK	INTERRUPCIÓN TARDÍA	49.98 ± 1.22	10.68 ± 0.46	0.21 ± 0.01	164.02 ± 25.67	0.99
		50.65 ± 1.82	11.97 ± 0.35	0.24 ± 0.01	77.37 ± 5.92	0.99

Tabla 1. Muestra el promedio de los valores de los parámetros del ajuste gaussiano de la tasa de respuesta de las últimas 12 sesiones para los dos grupos (REH y RWK), en los ensayos pico sin interrupción, con Interrupción Temprana (a los 6 segundos) e Interrupción Tardía (a los 15 segundos). Para cada dato se indica el error estándar de la media.

El promedio del tiempo pico de las REH fue 32.86 y el de las RWK, 31.98; el análisis estadístico, mostró efectos no significativos del factor Grupo ($F_{(1,6)} = 0.59$; $p=0.47$) ni del factor Sesión ($F_{(11,66)} = 1.26$; $p=0.27$) en el tiempo pico.

La fracción de Weber para a las REH fue 0.35 y el de las RWK, 0.42. El análisis estadístico mostró que las diferencias eran significativa en el factor Grupo ($F_{(1,6)} = 8$; $p<0.05$), no así en el factor Sesión ($F_{(11,66)} = 0.91$; $p=0.54$).

El promedio de la tasa de respuesta pico por minuto fue 136.78 en la cepa REH y 73.9 en la RWK. Los resultados del ANOVA indicaron diferencias significativas al comparar el factor Grupo ($F_{(1,6)} = 95.05$; $p<0.05$).

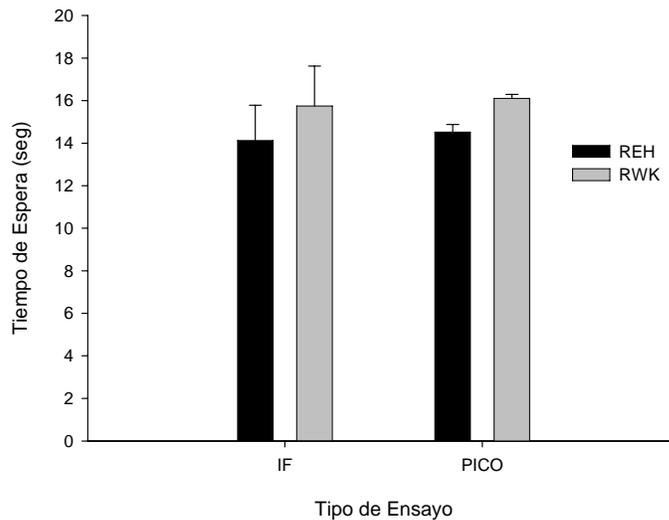


Figura 4. Muestra el promedio del tiempo de espera para dar la primera respuesta desde que inicia el ensayo, de las últimas 12 sesiones de los grupos REH y RWK en los ensayos reforzados o IF y en los ensayos no reforzados o pico.

El siguiente análisis se enfocó en el tiempo de espera para dar la primera respuesta una vez iniciado el ensayo. La figura 4 representa la media del tiempo de la espera de las dos cepas, según el tipo de ensayo, IF o Pico. Para probar si esta diferencia era significativa, se realizó un ANOVA de medidas repetidas tomando los doce valores como dato, y como factores Grupo y Condición. No se encontraron diferencias significativas de respuestas impulsivas en el factor Grupo ($F_{(1,6)} = 0.05$; $p = 0.84$).

Estos resultados de la primera fase del experimento, sugieren que las REH no presentan un déficit en la estimación temporal inmediata.

En la segunda fase del experimento, se utilizó un procedimiento pico con interrupciones para evaluar las propiedades del reloj.

Fase con interrupciones

Como se puede observar en la Tabla 1, el tiempo pico aumentó para los dos grupos en función del momento en que se presentó la interrupción. Para determinar si el reloj se detuvo o se reinició ante la interrupción de la señal a

estimar, se calculó el cambio en el tiempo pico, para cada sujeto en cada sesión; en la figura 5 se pueden observar estos datos. En la condición de interrupción temprana, el promedio del cambio en el tiempo pico para las REH fue 11.69 y 12.57 para las RWK; en la interrupción tardía, el promedio del cambio en el tiempo pico fue 18.22 para las REH y 19.64 para las RWK.

Para determinar si la interrupción en la señal provocó cambios significativos en los diferentes parámetros analizados, se realizó un ANOVA de medidas repetidas con Grupo (REH y RWK) como factor entre y Sesión, Tipo de Condición (Interrupción Temprana e Interrupción Tardía) y Orden (de la presentación de las interrupciones) como factores intra. En el análisis estadístico del cambio en el tiempo pico al presentarse las interrupciones, no se observaron diferencia en el factor Grupo ($F_{(1,4)} = 2.63$; $p=0.18$) ni en el factor Sesión ($F_{(11,44)} = 0.66$; $p=0.77$) y se encontró diferencia significativa en el factor Condición ($F_{(1,4)} = 138.04$; $p<0.05$). La prueba de Scheffé mostró que los cambios en el tiempo pico producidos por una interrupción temprana o tardía resultan significativamente distintos entre sí (12.128 contra 18.930 segundos, $p<0.05$).

La tasa de respuestas promedio de la interrupción temprana para las REH fue 149.69 y 72.99 y en la interrupción tardía para las REH fue 164.02 y 77.37. El análisis estadístico indicó diferencias significativas en el factor Grupo ($F_{(1,4)} = 25.24$; $p<0.05$); en el factor Condición, las diferencias no fueron significativas ($F_{(1,4)} = 1.28$; $p=0.32$). Los efectos principales de los otros factores no resultaron estadísticamente significativos.

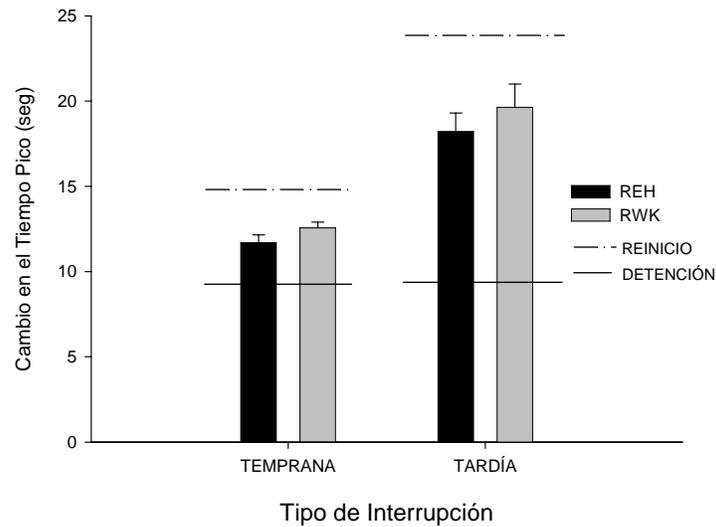


Figura 5. Muestra el cambio en el tiempo pico promedio en función de las sesiones para los dos tipos de interrupciones (temprana y tardía) para dos grupos (REH y RWK). En cada tipo de interrupción se marca el cambio que la hipótesis de reinicio o detención del reloj predicen.

En la figura 5 se observan los cambios en el tiempo pico que produce la presentación de una interrupción de igual duración (9 segundos) en diferentes partes del intervalo pico (6 ó 15 segundos). La hipótesis de detención, establece que sin importar el lugar en que se presente la interrupción, habrá un cambio en el tiempo pico de igual duración que la interrupción, en este caso 9 segundos. La hipótesis de reinicio, predice un cambio de 15 segundos si la interrupción es temprana (6 segundos de ensayo previos a la interrupción + 9 segundos de interrupción) y de 24 segundos (15 segundos previos + 9 segundos de interrupción) si es tardía.

Los cambios obtenidos de la diferencia en el tiempo pico, fueron más grandes que los cambios que la hipótesis de detención del reloj predice (línea punteada), e indudablemente, más cortos que los predichos por la hipótesis de reinicio (línea con guiones y puntos). Para determinar si estos cambios eran consistentes con el modo de operación del reloj detención o reinicio se compararon mediante un ANOVA. Debido a que en el análisis estadístico anterior no resultó significativo el factor Grupo, se promediaron los cambios en el tiempo pico obtenidos de cada tipo de ensayo de todos los sujetos y se compararon contra el cambio que la hipótesis de detención y la de reinicio predicen.

Los resultados indicaron que ni en la interrupción temprana (detención, $F_{(1,11)}=107.89$; $p<0.05$; reinicio, $F_{(1,11)}=90.92$; $p<0.05$) ni en la tardía (detención, $F_{(1,11)}=1079.20$; $p<0.05$; reinicio, $F_{(1,11)}=195.11$; $p<0.05$), el cambio en el tiempo pico, se ajustó al modo de operación del reloj de detención o reinicio.

En resumen, los resultados de los diferentes parámetros analizados, en la primera fase mostraron que el tiempo pico no fue diferente al comparar los grupos; por otro lado, la fracción de Weber, fue menor en las Ratas Espontáneamente Hipertensas (REH) que en el grupo control (RWK), mientras que la tasa pico fue mayor en las REH que en las RWK; finalmente, las diferencias en el tiempo para empezar a responder de las REH no fue diferente al de las RWK.

Los resultados de la segunda fase indicaron que no existieron diferencias entre los dos grupos en el modo de operación del reloj, ya que para ambas cepas, los valores en los cambios en los tiempos pico no coinciden con los esperados según los modos de operación de detención y reinicio.

DISCUSIÓN

El presente trabajo evaluó la conducta de estimación temporal en Ratas Espontáneamente Hipertensas, el modelo animal de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad más empleado y aceptado, y en Ratas Wistar Kyoto, su grupo control. Mediante el procedimiento de pico, se obtuvieron datos acerca del proceso de estimación temporal inmediata en las dos cepas, que a su vez contribuyen en la validación del modelo animal. Los resultados de la primera fase mostraron que la tasa pico fue notablemente mayor en las REH que en el grupo control (RWK); por otro lado, la fracción de Weber, que es un índice de la precisión en la estimación, fue menor en las REH que en las RWK, lo cual demuestra que no existe un déficit en la conducta de estimación temporal en REH. El análisis del tiempo pico y del tiempo de espera indicaron que no existen diferencias en la conducta de anticipación al reforzador. En la segunda fase del experimento se introdujeron interrupciones en el 40% de los ensayos pico, con la idea de analizar posibles diferencias en el modo de operación del reloj, el cual está relacionado con

los procesos de memoria y atención. Los resultados de esta fase indican que no existieron diferencias entre los grupos en el modo de operación del reloj.

Uno de los primeros argumentos a favor de las REH como un modelo animal del TDAH, fue la notoria hiperactividad, indicada por una mayor proporción de tiempos entre respuestas cortos (mayor tasa de respuesta). La mayor tasa de respuestas encontrada de manera consistente en las REH en ambas fases del presente experimento coincide con la reportada en la literatura (para una revisión ver Alsop, 2007).

El análisis del tiempo pico indicó que, como está reportado en la literatura, la máxima tasa de respuestas de ambos grupos se encontró alrededor de la duración del IF reforzado (30 segundos), seguida por un decremento progresivo de la tasa de respuesta.

Los valores de la fracción de Weber encontrados también coinciden con los reportados en la literatura para este tipo de procedimiento (S. Roberts, 1981), sin embargo, se encontró que la fracción de Weber para las REH fue menor (.35) que para las RWK (.42). Dado que una de las características que se observa en los pacientes con TDAH al realizar tareas de estimación temporal, es su menor sensibilidad al tiempo, indicada por un valor mayor en la fracción de Weber (Toplak et al., 2006), es interesante encontrar en este experimento el resultado opuesto, lo cual permite sugerir que las ratas espontáneamente hipertensas no presentan déficit en la precisión de la estimación temporal inmediata, ya que los valores de la fracción de Weber son similares a los reportados en ratas wistar (.32) en un experimento que utilizó el mismo procedimiento que el presente estudio (Menez y López, 2006).

En cuanto a la segunda fase del experimento, los resultados coinciden en gran medida con la literatura, en donde los valores de los cambios en el tiempo pico son intermedios a los predichos por los modos de operación de detención o reinicio (Cabeza de Vaca et al., 1994; Menez y López, 2006).

Los resultados obtenidos de este procedimiento tampoco mostraron una diferencia significativa entre los grupos, por lo que se propone que el modo de operación del reloj para ambas cepas es igual.

El procedimiento de pico con interrupciones permitió probar la memoria para la estimación temporal en las REH y en las RWK. Se sabe que la memoria guía la atención (lo que ya se sabe parcialmente, determina aquellos aspectos del arreglo sensorial hacia el cual se atiende) pero lo inverso también es cierto, la atención abre acceso a la memoria (es más probable que los sujetos recuerden los estímulos a los cuales atienden); al no encontrarse diferencias al comparar los cambios en el tiempo pico de las REH con los de su grupo control, y comparándolos con los datos reportados en la literatura con ratas wistar (Menez y López, 2006) y con pichones (Cabeza de Vaca et al., 1994), se puede establecer, que al menos en esta prueba, las REH no mostraron un déficit de memoria ni de atención.

Los resultados de ambas fases del experimento son consistentes con diversos estudios que tampoco han encontrado relación entre los comportamientos de personas con el TDAH y las REH (Alsop, 2007; Bull, Reavill et al., 2000; van den Bergh, Bloemarts et al., 2006).

Alsop (2007) recientemente ha propuesto, basado en un reanálisis de los estudios que dieron origen a la extensión del uso de las REH como modelo animal del TDAH, que la única diferencia real entre las ratas REH y RWK es la mayor tasa de respuestas encontradas en REH; por ejemplo: a) Aunque la literatura señala que las REH dan muchas más respuestas en extinción (Johansen y Sagvolden, 2005b), lo que sugería, que al igual que los niños con TDAH, las REH tenían problemas de impulsividad, cuando la tasa de respuesta de ambas cepas se graficó en una escala relativa al máximo de respuestas previo a extinción, la tasa de respuesta relativa mostró patrones de respuestas muy similares y desaparecieron las diferencias entre los grupos. b) Aunque las REH tienen una mayor cantidad de tiempos entre respuestas cortos (<.4 segundos) en un programa intervalo aleatorio 30 segundos (Johansen et al., 2005), cuando los

datos se grafican en proporción del número máximo de respuestas, el patrón de respuestas es el mismo para los dos grupos. c) En programas múltiples IF-Extinción en los que periodos de reforzamiento, señalados por una luz, son alternados con periodos de 5 minutos de extinción señalados por la ausencia de luz (Berger y Sagvolden, 1998; Boix et al., 1998), la tasa de respuesta durante el componente extinción es mayor en REH que en su grupo control. Estos resultados se atribuyeron a que, al igual que los niños con TDAH, las REH tenían deficiencias para mantener la atención durante el programa de EXT. Sin embargo cuando la tasa se grafica en una escala relativa al máximo de respuestas en el componente IF, ambos grupos mostraron patrones de respuestas muy similares. Al evaluar a niños con y sin TDAH en la misma tarea, se observaron diferencias en la tasa de respuesta absoluta parecidas a las que presentaban las REH y las RWK; estas similitudes se habían utilizado para proponer a las REH como un modelo animal del TDAH (Sagvolden, 2000). Sin embargo, a diferencia del modelo animal, al graficar las tasas de respuestas en escala relativa, los patrones de respuestas de los dos grupos de niños mantuvieron las diferencias (los niños con TDAH tardaron más tiempo en lograr extinción).

El autor concluyó que las diferencias encontradas en impulsividad, gradiente de demora al reforzador y atención sostenida, son artefacto de la mayor tasa de respuesta presentada por las REH, siendo ésta la única diferencia real en las dos cepas.

Van den Bergh et al., (2006) tampoco han observado que las REH manifiesten consistentemente los síntomas del TDAH. Para evaluar la actividad, emplearon una prueba de exploración. En ésta, las REH fueron más activas comparadas con las WKY, pero sólo a una edad específica y en los primeros 15 minutos de la sesión. En cuanto a atención, las REH requirieron un menor número de ensayos para detectar con precisión flashes breves de luz en comparación a las WKY. En cuanto a memoria, se observó que, en un laberinto de agua de Morris, las REH no tenían problemas de memoria espacial. En un programa de tiempos entre respuestas, las REH presentaron más respuestas impulsivas que las ratas WKY, pero no que las ratas wistar (WI), las WI fueron más impulsivas que las REH y que

las RWK. Adicionalmente, observaron que el metilfenidato, sustancia activa de los fármacos de amplio uso en el tratamiento de TDAH, sólo tenía efecto en las ratas WKY y en las WI, pero no en las REH. La falta de consistencia de los síntomas del trastorno a través de las diferentes pruebas y la falta de eficacia del metilfenidato hicieron que van den Bergh, et al. (2006) concluyeran que las REH no representan un modelo animal del TDAH.

En cuanto a investigación sobre estimación temporal, también existen reportes que cuestionan la validez de las REH; mediante un procedimiento bisección, Orduña, Hong y Bouzas (2007), mostraron que no existen diferencias entre las cepas en la conducta de estimación temporal retrospectiva. Integrando los resultados del presente estudio, es posible fortalecer el argumento de que las REH no presentan dificultades para adaptar su comportamiento a factores temporales del medio ambiente, más aun dado que los dos estudios que no reportan diferencias utilizaron procedimientos de estimación temporal diferentes. Uno de ellos estimación temporal retrospectiva y el presente estudio estimación temporal inmediata. Sin embargo es necesario investigar la generalidad de este efecto con el uso de otros procedimientos de estimación temporal, ante otras modalidades sensoriales y usando diferentes rangos de duraciones, tanto menores como mayores.

Ya que el diagnóstico del TDAH en sí está lleno de controversias, establecer un modelo animal es difícil, si la propuesta de Castellanos y Tannock (2002) acerca de la relevancia del procesamiento temporal como endofenotipo del TDAH es correcto, los presentes datos sugieren la necesidad de incluir a otros modelos animales en la investigación sobre estimación temporal, pues parecería ser un requisito de todo modelo animal del TDAH, mostrar las mismas diferencias en procesamiento temporal que los humanos con este trastorno.

REFERENCIAS

- Alsop, B. (2007). Problems with spontaneously hypertensive rats (SHR) as a model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Journal of Neuroscience Methods*, 162(1-2), 42-48.
- APA, A. P. A. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. Washington, DC.
- Barkley, R. A. (1991). The ecological validity of laboratory and analogue assessment methods of ADHD symptoms. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 19(2), 149-178.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94.
- Barkley, R. A. (1998a). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Scientific American*, 279(3), 66-71.
- Barkley, R. A. (1998b). How should attention deficit disorder be described? *Harvard Mental Health Letter*, 14(8), 8.
- Barkley, R. A., Anastopoulos, A. D., Guevremont, D. C. y Fletcher, K. E. (1991). Adolescents with ADHD: patterns of behavioral adjustment, academic functioning, and treatment utilization. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 30(5), 752-761.
- Barkley, R. A., Edwards, G., Laneri, M., Fletcher, K. y Metevia, L. (2001). Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29(6), 541-556.
- Barkley, R. A., Fischer, M., Edelbrock, C. S. y Smallish, L. (1990). The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 29(4), 546-557.
- Barkley, R. A., Grodzinsky, G. y DuPaul, G. J. (1992). Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and research report. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 20(2), 163-188.
- Barkley, R. A., Murphy, K. R. y Bush, T. (2001). Time perception and reproduction in young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 15(3), 351-360.
- Berger, D. F. y Sagvolden, T. (1998). Sex differences in operant discrimination behaviour in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research*, 94(1), 73-82.
- Berlin, H. A. y Rolls, E. T. (2004). Time perception, impulsivity, emotionality, and personality in self-harming borderline personality disorder patients. *Journal of Personality Disorders*, 18(4), 358-378.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T., Wilens, T., Norman, D., Lapey, K. A., et al. (1993). Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150(12), 1792-1798.
- Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V. y Burbach, M. (2001). Patterns of remission and symptom decline in conduct disorder: a four-year prospective study of

- an ADHD sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(3), 290-298.
- Boix, F., Qiao, S. W., Kolpus, T. y Sagvolden, T. (1998). Chronic L-deprenyl treatment alters brain monoamine levels and reduces impulsiveness in an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Behavioural Brain Research*, 94(1), 153-162.
- Bradshaw, M. F. y Hibbard, P. B. (1998). Depth perception. *Perception*, 27(11), 1263-1265.
- Buhusi, C. V., Perera, D. y Meck, W. H. (2005). Memory for timing visual and auditory signals in albino and pigmented rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 31(1), 18-30.
- Bull, E., Reavill, C., Hagan, J. J., Overend, P. y Jones, D. N. (2000). Evaluation of the spontaneously hypertensive rat as a model of attention deficit hyperactivity disorder: acquisition and performance of the DRL-60s test. *Behavioural Brain Research*, 109(1), 27-35.
- Cabeza de Vaca, S., Brown, B. L. y Hemmes, N. S. (1994). Internal clock and memory processes in animal timing. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 20(2), 184-198.
- Castellanos, F. X. (1997). Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Pediatrics*, 36(7), 381-393.
- Castellanos, F. X. (2001). Neural substrates of attention-deficit hyperactivity disorder. *Advances in Neurology*, 85, 197-206.
- Castellanos, F. X. y Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 617-628.
- Catania, G. (1970). *Reinforcements schedules and psychophysical judgements: a study of some temporal properties of behavior*. New-York: Appleton-Century-Crofts.
- Church, R. M. (2002a). *Temporal learning*. In: Gallistel, C.R. (Ed.) (Vol. 3). Wiley, New York.
- Church, R. M. (2002b). A tribute to John Gibbon. *Behavioural Processes*, 57, 261-274.
- Church, R. M. y Gibbon, J. (1982). Temporal generalization. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 8(2), 165-186.
- Damasio, A. R. (1994). Descartes' error and the future of human life. *Scientific American*, 271(4), 144.
- Davalos, D. B., Kiskey, M. A. y Ross, R. G. (2003). Effects of interval duration on temporal processing in schizophrenia. *Brain & Cognition*, 52(3), 295-301.
- Davids, E., Zhang, K., Tarazi, F. I. y Baldessarini, R. J. (2003). Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Brain Research - Brain Research Reviews*, 42(1), 1-21.
- Erhardt, D. y Hinshaw, S. P. (1994). Initial sociometric impressions of attention-deficit hyperactivity disorder and comparison boys: predictions from social behaviors and from nonbehavioral variables. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 62(4), 833-842.
- Gallistel, C. R. (1990). *The organization of learning*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Gallistel, C. R. y Gibbon, J. (2000). Time, rate, and conditioning. *Psychological Review*, 107(2), 289-344.

- Gibbon, J. (1991). Origins of scalar timing. *Learning and Motivation*, 22, 3-38.
- Gibbon, J. y Church, R. M. (1990). Representation of time. *Cognition*, 37(1-2), 23-54.
- Gibbon, J., Church, R. M. y Meck, W. H. (1984). Scalar timing in memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 423, 52-77.
- Grodzinsky, G. M. y Barkley, R. A. (1999). Predictive power of frontal lobe tests in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Neuropsychologist*, 13(1), 12-21.
- Harrington, D. L. y Haaland, K. Y. (1999). Neural underpinnings of temporal processing: a review of focal lesion, pharmacological, and functional imaging research. *Reviews in the Neurosciences*, 10(2), 91-116.
- Ho, M. Y., Body, S., Kheramin, S., Bradshaw, C. M. y Szabadi, E. (2003). Effects of 8-OH-DPAT and WAY-100635 on performance on a time-constrained progressive-ratio schedule. *Psychopharmacology*, 167(2), 137-144.
- Johansen, E. B. y Sagvolden, T. (2005a). Behavioral effects of intra-cranial self-stimulation in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Behavioural Brain Research*, 162(1), 32-46.
- Johansen, E. B. y Sagvolden, T. (2005b). Slower extinction of responses maintained by intra-cranial self-stimulation (ICSS) in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Behavioural Brain Research*, 162(1), 22-31.
- Johansen, E. B., Sagvolden, T. y Kvande, G. (2005). Effects of delayed reinforcers on the behavior of an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Behavioural Brain Research*, 162(1), 47-61.
- Kacelnik, A. (2002). Timing and foraging: Gibbon's scalar expectancy theory and optimal patch exploitation. *Learning and Motivation*, 33, 177-195.
- Kerns, K. A., McInerney, R. J. y Wilde, N. J. (2001). Time reproduction, working memory, and behavioral inhibition in children with ADHD. *Child Neuropsychology*, 7(1), 21-31.
- Killen, P. y Fetterman, J. G. (1988). A Behavioral Theory of Timing. *Psychological Review*, 95(4), 274-295.
- Klimkeit, E. I., Mattingley, J. B., Sheppard, D. M., Farrow, M. y Bradshaw, J. L. (2004). Examining the development of attention and executive functions in children with a novel paradigm. *Child Neuropsychology*, 10(3), 201-211.
- Klimkeit, E. I., Sheppard, D. M., Lee, P. y Bradshaw, J. L. (2004). Bimanual coordination deficits in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 26(8), 999-1010.
- Lange, K. W., Paul, G. M., Naumann, M. y Gsell, W. (1995). Dopaminergic effects on cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 46, 423-432.
- Malapani, C., Deweer, B. y Gibbon, J. (2002). Separating storage from retrieval dysfunction of temporal memory in Parkinson's disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(2), 311-322.
- Malapani, C., Rakitin, B., Levy, R., Meck, W. H., Deweer, B., Dubois, B., et al. (1998). Coupled temporal memories in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10(3), 316-331.

- Mangels, J. A., Ivry, R. B. y Shimizu, N. (1998). Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Cognitive Brain Research*, 7(1), 15-39.
- Maricq, A. V., Roberts, S. y Church, R. M. (1981). Methamphetamine and time estimation. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 7(1), 18-30.
- Meaux, J. B. y Chelonis, J. J. (2003). Time perception differences in children with and without ADHD. *Journal of Pediatric Health Care*, 17(2), 64-71.
- Meck, W. H. (1983). Selective adjustment of the speed of internal clock and memory processes. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 9(2), 171-201.
- Menez, M. y López, F. (2006). Interrumpiendo el reloj interno: efectos de la discriminabilidad y la localización de la interrupción. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 32, 27-36.
- Mimura, M., Kinsbourne, M. y O'Connor, M. (2000). Time estimation by patients with frontal lesions and by Korsakoff amnesics. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6(5), 517-528.
- Murphy, K. (1996). Adults with attention deficit hyperactivity disorder: assessment and treatment considerations. *Seminars in Speech & Language*, 17(3), 245-253.
- Murphy, K. y Barkley, R. A. (1996). Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Comprehensive Psychiatry*, 37(6), 393-401.
- Oades, R. D. (1998). Frontal, temporal and lateralized brain function in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a psychophysiological and neuropsychological viewpoint on development. *Behavioural Brain Research*, 94(1), 83-95.
- Orduña, V., Hong, E. y Bouzas, A. (2007). Interval bisection in spontaneously hypertensive rats. *Behavioural Processes*, 74(1), 107-111.
- Panksepp, J., Burgdorf, J., Turner, C. y Gordon, N. (2003). Modeling ADHD-type arousal with unilateral frontal cortex damage in rats and beneficial effects of play therapy. *Brain & Cognition*, 52(1), 97-105.
- Pastor, M. A., Artieda, J., Jahanshahi, M. y Obeso, J. A. (1992). Time estimation and reproduction is abnormal in Parkinson's disease. *Brain*, 115 Pt 1, 211-225.
- Perbal, S., Couillet, J., Azouvi, P. y Pouthas, V. (2003). Relationships between time estimation, memory, attention, and processing speed in patients with severe traumatic brain injury. *Neuropsychologia*, 41(12), 1599-1610.
- Ponsford, J. L. y Kinsella, G. (1988). Evaluation of a remedial programme for attentional deficits following closed-head injury. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(6), 693-708.
- Radonovich, K. J. y Mostofsky, S. H. (2004). Duration judgments in children with ADHD suggest deficient utilization of temporal information rather than general impairment in timing. *Child Neuropsychology*, 10(3), 162-172.
- Richards, J. B., Sabol, K. E. y Seiden, L. S. (1993). DRL interresponse-time distributions: quantification by peak deviation analysis. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 60(2), 361-385.

- Roberts, S. (1981). Isolation of an internal clock. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 7(3), 242-268.
- Roberts, W. A., Cheng, K. y Cohen, J. S. (1989). Timing light and tone signals in pigeons. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 15(1), 23-35.
- Russell, V. A., de Villiers, A., Sagvolden, T., Lamm, M. y Taljaard, J. (1995). Altered dopaminergic function in the prefrontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen of an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Brain Research*, 676(2), 343-351.
- Russell, V. A., de Villiers, A. S., Sagvolden, T., Lamm, M. C. y Taljaard, J. J. (2000). Methylphenidate affects striatal dopamine differently in an animal model for attention-deficit/hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Brain Research Bulletin*, 53(2), 187-192.
- Sagvolden, T. (2000). Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(1), 31-39.
- Sagvolden, T., Metzger, M. A., Schiorbeck, H. K., Rugland, A. L., Spinnangr, I. y Sagvolden, G. (1992). The spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of childhood hyperactivity (ADHD): changed reactivity to reinforcers and to psychomotor stimulants. *Behavioral & Neural Biology*, 58(2), 103-112.
- Sagvolden, T., Pettersen, M. B. y Larsen, M. C. (1993). Spontaneously hypertensive rats (SHR) as a putative animal model of childhood hyperkinesis: SHR behavior compared to four other rat strains. *Physiology & Behavior*, 54(6), 1047-1055.
- Sagvolden, T., Russell, V. A., Aase, H., Johansen, E. B. y Farshbaf, M. (2005). Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1239-1247.
- Satterfield, J. H. y Dawson, M. E. (1971). Electrodermal correlates of hyperactivity in children. *Psychophysiology*, 8(2), 191-197.
- Sprich-Buckminster, S., Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S. V. y Lehman, B. K. (1993). Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 32(5), 1032-1037.
- Toplak, M. E., Dockstader, C. y Tannock, R. (2006). Temporal information processing in ADHD: findings to date and new methods. *Journal of Neuroscience Methods*, 151(1), 15-29.
- Toplak, M. E. y Tannock, R. (2005). Time perception: modality and duration effects in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Abnormal Child Psychology*, 33(5), 639-654.
- Tracy, J. I., Monaco, C., McMichael, H., Tyson, K., Chambliss, C., Christensen, H. L., et al. (1998). Information-processing characteristics of explicit time estimation by patients with schizophrenia and normal controls. *Perceptual & Motor Skills*, 86(2), 515-526.
- van den Bergh, F. S., Bloemarts, E., Chan, J. S., Groenink, L., Olivier, B. y Oosting, R. S. (2006). Spontaneously hypertensive rats do not predict

- symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 83(3), 380-390.
- Voeller, K. K. (1986). Right-hemisphere deficit syndrome in children. *American Journal of Psychiatry*, 143(8), 1004-1009.
- Volz, H. P., Nenadic, I., Gaser, C., Rammsayer, T., Hager, F. y Sauer, H. (2001). Time estimation in schizophrenia: an fMRI study at adjusted levels of difficulty. *Neuroreport*, 12(2), 313-316.
- Welsh, M. C. y Pennington, B. F. (1998). Assessing frontal lobe function in children: views from developmental psychology. *Developmental Neuropsychology*, 4, 199-230.
- Wilner, P. (1984). Validation criteria for animal models of human mental disorders: Learned helplessness as a paradigm case. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 10(6), 677-690.
- Wultz, B. y Sagvolden, T. (1992). The hyperactive spontaneously hypertensive rat learns to sit still, but not to stop bursts of responses with short interresponse times. *Behavior Genetics*, 22(4), 415-433.