



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN DE LOS RECEPTORES
DOPAMINÉRGICOS D2 SOBRE LA ESTIMACIÓN TEMPORAL
INMEDIATA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER TÍTULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA**

PRESENTA:

DIANA BERENICE PAZ TREJO

DIRECTOR: DR. DAVID VELÁZQUEZ MARTÍNEZ
REVISOR: DR. OSCAR ZAMORA AREVALO
SINODALES: DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO
DR. CARLOS SANTOYO VELASCO
DR. FLORENCIO MIRANDA HERRERA

MÉXICO, D.F.

2011



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.

A las mujeres de mi vida:

*A mi mamá, por ser titán, luz, amor y
ejemplo*

*A mi mabue, por el hacer posible lo
imposible*

A mi hermana, por caminar conmigo

A mi esposo:

*por la vida que compartimos y por los
sueños que vivimos*

AGRADECIMIENTOS

A mi mami por todo y desde siempre, por enseñarme que los pretextos son de... gente limitada. Por secar mis lágrimas sin compadecerme, por impulsarme a no caer en la mediocridad. Por levantarte a las cuatro de la madrugada y acostarte a las 12 de la madrugada sin mostrar cansancio y teniendo siempre tiempo para ser mamá. Por nuestro café mañanero en el Starbucks, por apoyarme en mi ausencia en las fiestas familiares, en las vacaciones, en los días importantes, por siempre confiar en mí, por procurar mi bienestar y por enseñarme a ser mejor y más feliz cada día. A ti mami por ser la mejor madre y el mejor padre del universo. A ti mami con todo mi amor.

A mi nena, a mi chiquita, a mi bebé, porque a pesar de ser la menor muchas veces has cuidado de mí. A Cyn por estar conmigo en cada paso, por defenderme desde antes de nacer, por bajarme los pies al suelo cuando no veía el camino bien, por ser mi hermana y mi amiga, por nuestras charlas que nadie más entiende y que solo a nosotras nos dan risa, por los días de Trivia Disney!!!! (donde sólo tú y yo podemos jugar). Por ser mi cómplice en todas mis loqueras. Te quiero puercoespín ("Pero capitán, usted no tiene piernas").

A Eduardo, por apoyarnos a las tres, por prestarme tus libros, por compartirme tu conocimiento, por recorrer toda la ciudad para conseguirme un libro, por esas idas locas al centro, por el buffet chino, las deliciosas sopas en la cena, por todos los detalles que nos procuras y, sobretodo, por traerle tanta paz y armonía a nuestra familia.

A mi mabue, por haber sido más que mi abuelita, por enseñarme la constancia y los buenos hábitos que (ahora sé) hacen a un buen investigador. Por tener siempre lugar para mí los fines de semana (y todos los días que mamá no venía al D.F.), por nuestros desayunos en Xochimilco, por nuestros domingos en la noche viendo la tele, por aguantar mis ausencias con paciencia y amor. A mi abuelito por cuidarme tanto, por traerme al laboratorio los fines de semana, por los caldos de gallina, por las tortillas de huevo y por preocuparse de que estuviéramos bien. A mi tía Chayo por los consejos, por el apoyo y por aguantarme todos los fines de semana, puentes, vacaciones y días festivos. A mi mabue, mi abuelito y mi tía Chayo porque este trabajo de tesis está lleno de lindos momentos con ustedes.

A mi esposo y mi mejor amigo. A Hugo, por esta historia de amor que apenas comienza, por amarme tanto, por ser el hombre más maravilloso. Por dedicarme tu pensamiento y tus canciones. Por la música, por los conciertos, por los viajes, por los desayunos a la cama y las parrilladas personales, por las Rocallosas y las grúas, por las lágrimas y por las risas, por las apuestas ganadas con el destino, por cada uno de los detalles que tejen nuestra vida juntos. Gracias por escucharme, por discutir conmigo, por retroalimentar mis ideas y ayudarme a concretar lo que hay en mi cabeza. Gracias por ser mi pájaro azul, gracias por los juegos de cíclopes y los cielos rebosantes. Gracias por llenar mi vida, porque “andábamos sin buscarnos pero sabiendo que andábamos para encontrarnos”.

TE AMO

A mi familia Sánchez-Castillo, por haberme recibido con los brazos abiertos, por los pozoles, el suadero, los postres, las tardes de películas, juegos de basta y mímica... gracias por permitirme compartir con ustedes.

A mis bebés por ser siempre motivo para sonreír sin importar lo difícil que haya sido el día. A mis amigos: a Ale por tener siempre tiempo para escucharme y estar conmigo en las buenas y en las más horribles!!! A Chen por las sonrisas y las parrandas neoyorquinas, a Leo, mi compadre, por todos los momentos compartidos, por apoyarme y brindarme tu amistad, por ser un pilar en mi vida.

A AnaBonita y a Araceli, por ese primer trabajo con ratas y nuestro primer congreso, por haber hecho de la licenciatura un hermoso recuerdo. Gracias también a mis niños del Laboratorio de Neuropsicofarmacología y Estimación Temporal, porque a pesar de que no estuvieron en el inicio de este trabajo, aportaron mucho en la conclusión del mismo (Larga vida a los NETs!!!!!!!!!!).

Finalmente agradezco al director, revisor y sinodales del presente trabajo por el apoyo durante la realización y conclusión de esta tesis. Especialmente quisiera agradecer al Dr. Carlos Santoyo Velasco por sus valiosas enseñanzas durante mi formación desde los semestres básicos de la licenciatura, por ser ejemplo como investigador, por su honestidad con la ciencia y por enseñarme que lo más importante es conocer nuestro fenómeno de estudio y al Dr. Oscar Zamora Arevalo por haberme dado otras perspectivas en el estudio de la estimación temporal que no quedarán solo en este trabajo de tesis.

ÍNDICE

<u>Resumen</u>	1
<u>Justificación</u>	2
<u>Objetivo</u>	2
<u>Capítulo 1. Estimación Temporal</u>	
1.1. Definición.....	3
1.2. Teoría de la Expectancia Escalar.....	8
1.3. Teoría Conductual de la Estimación Temporal.....	13
1.4. Teoría del Aprendizaje para el Tiempo.....	15
1.5. Otras teorías en la explicación de la estimación temporal.....	17
1.6. Medidas psicofísicas de tiempo.....	20
1.7. Programas operantes en el estudio de la estimación temporal.....	23
1.7.1. Programas prospectivos.....	25
1.7.2. Programas retrospectivos.....	25
1.7.3. Programas inmediatos.....	29
1.7.3.1 Pico.....	30
1.7.3.2. Procedimiento Psicofísico de Operante Libre.....	32
<u>Capítulo 2. Dopamina</u>	
2.1. Sistema dopaminérgico: descripción.....	35
2.2. Receptores dopaminérgicos y su función.....	40
2.2.1. Familia D ₁ -like.....	40
2.2.2. Familia D ₂ -like.....	41
<u>Capítulo 3. Teoría Dopaminérgica de la Estimación Temporal</u>	
3.1. Modulación dopaminérgica de mecanismos de estimación temporal..	46
3.2. Contrapartes de la Teoría Dopaminérgica de la Estimación Temporal	48
3.2.1 Explicaciones alternativas de la modulación dopaminérgica de la estimación temporal.....	50

3.2.1.1. Quinpirola como un modelo de sobreestimulación dopaminérgica en estimación temporal.....	52
<u>Capítulo 4. Discusión y Conclusiones</u>	58
<u>Referencias</u>	65

“How does time, as opposed to some stimulus or response dimension, come to control the behavior of the animal? To date, this question has remained not only unanswered, but essentially unasked”.

Machado, 1997

(¿Cómo el tiempo, en comparación con otros estímulos o dimensión de respuesta, llegan a controlar la conducta del animal? A la fecha, esta pregunta permanece no solamente sin respuesta, sino esencialmente sin ser preguntada)

RESUMEN

La estimación temporal es la capacidad que permite a los individuos organizar su conducta de acuerdo a las regularidades temporales en el ambiente, asegurando así su supervivencia. A pesar de que, gran parte de la investigación en el área se centra en hallar los sustratos neurales de la estimación temporal, existe una gran controversia respecto a los hallazgos empíricos de los diversos grupos de investigación. Todo esto principalmente alrededor de la teoría dopaminérgica que propone, a la velocidad de un hipotético reloj interno, como dependiente de la cantidad disponible de dopamina y la activación de los receptores D_2 en circuitos específicos del sistema nervioso central. La actual controversia en el área nos permite inferir principalmente tres posibles explicaciones al fenómeno: 1) La dopamina, a través de la actividad de los receptores D_2 , no es la principal orquestadora de los mecanismos de estimación temporal; 2) Los supuestos efectos que se reportan a favor de la teoría dopaminérgica pueden deberse a la alteración de otros mecanismos (ej. memoria, atención, impulsividad, locomoción) que no necesariamente son temporales; 3) Existe una participación diferencial de los sistemas de neurotransmisión en la estimación temporal de acuerdo al tipo de estimación que se esté evaluando (retrospectiva, prospectiva o inmediata). Dentro de este marco, el objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión de trabajos empíricos previos, con sus propuestas explicativas, respecto a los sustratos farmacológicos de la estimación temporal, tomando en cuenta los trabajos a favor de la teoría dopaminérgica y aquellos que se le contraponen. Como conclusión se plantea que existe una activación diferencial de procesos conductuales que se presenta ordenadamente de acuerdo a la actividad del sistema dopaminérgico. Lo anterior permite reevaluar los hallazgos empíricos e integrar a aquellos que parecen discordantes, así mismo lleva a plantear al proceso de estimación temporal, como un modelo pertinente para la evaluación de otros procesos cognitivos.

JUSTIFICACIÓN

La estimación temporal se ubica como un proceso de gran relevancia adaptativa dada su amplia distribución filogenética, sin embargo, hasta la fecha no se tiene conocimiento acerca de los mecanismos bajo los cuales el tiempo adquiere control sobre la conducta y los sustratos fisiológicos que la orquestan. El cuerpo teórico en la línea de investigación de estimación temporal se ha centrado en la propuesta de una teoría que propone a la dopamina como el principal regulador de la conducta temporal, sin embargo la evidencia empírica de diferentes grupos de investigación no es consistente; cuestionando no solamente el rol central de la dopamina en el procesamiento de información temporal sino las formas de aproximación al fenómeno. De esta manera las perspectivas para esclarecer los mecanismos cognitivos, conductuales y fisiológicos de la estimación temporal no se encuentran bien definidas, por lo que la realización de una revisión y análisis de los elementos más significativos de las propuestas que se han realizado a la fecha contribuiría a dilucidar mejor estas perspectivas para futuros trabajos de investigación empírica.

OBJETIVO

Realizar un compendio suficiente sobre los hallazgos empíricos y las propuestas teóricas sobre los efectos de la estimulación del sistema dopaminérgico, particularmente a partir de los receptores *D₂-like*, en la estimación temporal que permitan el planteamiento de diseños más específicos para la evaluación de la dopamina como el orquestador de este proceso conductual.

1.1. DEFINICIÓN

Dentro de la historia evolutiva de los organismos han sido cuatro los principales conflictos que se han enfrentado en pos de la supervivencia: identificar relaciones de contingencia y relaciones de contigüidad, así como ubicar dónde y cuándo se presentan los eventos para responder ante ellos satisfactoriamente. Bajo este panorama las capacidades y habilidades de los sujetos han sido seleccionadas en términos de su eficiencia para asegurar la permanencia y perpetuación de los individuos como especie. En esta tónica podemos ver que en el transcurso del estudio de la cognición animal existen varios y extensos estudios sobre aprendizaje y memoria que han sido nombrados las herramientas para la supervivencia por excelencia; sin embargo, dentro de estos dos procesos, el tiempo como característica intrínseca del ambiente juega un papel importante e inclusive determinante.

No obstante el concepto de tiempo, a pesar de su popularidad en el lenguaje cotidiano, difícilmente puede concretarse en una definición que satisfaga o integre la mayoría, si no es que todos, los significados implícitos en las expresiones populares que se refieren a este concepto. Ornstein (1969) en su libro "On the Experience of Time" apunta que incluso dentro de la dimensión *tiempo* es posible diferenciar otras dimensiones de acuerdo inclusive a la rama de estudio que se adopte, desde la física y las matemáticas hasta la psicología y la biología por ejemplo. Es así que no puede ser la misma conceptualización del tiempo en los agujeros de gusano descritos por Einstein, que el tiempo que toma una pupa para generar una mariposa, como tampoco puede ser lo mismo el tiempo que se necesita entre dos estímulos o eventos para asumir una relación causal, que el tiempo que "*sentimos*" en una secuencia de eventos que generan la sensación del "paso del tiempo" (James, 1980).

A pesar de estas diferencias acuñamos a todos estos fenómenos la palabra *tiempo*, lo que con certeza ha permitido la popularización del término y quizá ha dificultado la comunicación directa entre las investigaciones y la explicación de este fenómeno en la carencia de un lenguaje común ilustrando el planteamiento de San Agustín (1983) que dice: "¿Qué es pues el tiempo?"

Si nadie me lo pregunta lo sé, más si quiero explicárselo a quien me lo pregunta, no lo sé”.

Sin embargo, pese a las grandes diferencias en los usos y aplicaciones de una misma palabra para tantos tipos de fenómenos, es necesario reconocer que, de entre todos ellos, existen intervalos temporales con los que los organismos se enfrentan momento a momento, a partir de lo cual se requeriría en los sujetos una capacidad para regular su conducta en el tiempo, predecir eventos y memorizar duraciones, reconociendo así mismo que dicha capacidad representaría a su vez una función vital e indispensable para lograr el éxito en la empresa de la supervivencia. Parafraseando lo anterior puede aludirse la necesidad de un mecanismo que les permita a los individuos estimar el tiempo, capacidad que puede, en términos del estudio de los organismos y la conducta, dividirse en la estimación de intervalos amplios de tiempo y la estimación de intervalos más pequeños, desde los milisegundos hasta los segundos, minutos e inclusive horas (Balsam, Sanchez-Castillo, Taylor, Van Volkinburg & Ward, 2009; Boisvert & Sherry, 2006; Buhusi & Meck, 2005; Matell & Meck, 2000; Meck, 1996).

En el caso de los intervalos amplios, que van de horas a días, se encuentran los ritmos biológicos donde los relojes y marcadores temporales se encuentran bien localizados y definidos, siendo el caso de los ritmos circadianos donde el núcleo supraquiasmático es el principal orquestador y los marcadores temporales (zeitgebers) son estímulos ambientales sumamente bien definidos como la luz y la oscuridad (Hastings, O'Neill & Maywood, 2007). Por otra parte en intervalos más pequeños, en el orden de los milisegundos, se ubican funciones más bien de motricidad fina como la articulación del lenguaje y la coordinación motora fina (Mauk, Medina, Nores, & Ohyama, 2000; Salman, 2002), mientras que en la estimación temporal en el rango de los segundos a minutos se han localizado funciones principalmente cognitivas que van desde el forrajeo hasta la toma de decisiones. No obstante la anterior división del proceso de estimación de intervalos, pese a ser útil para la comprensión simplificada de dicha habilidad, no implica que haya divisiones tajantes entre ellos ya que puede existir un solapamiento funcional en los intervalos a estimar, es decir que los

diferentes procesos de estimación temporal pueden coincidir en el procesamiento de intervalos semejantes en duración (ver Figuras 1 y 2).

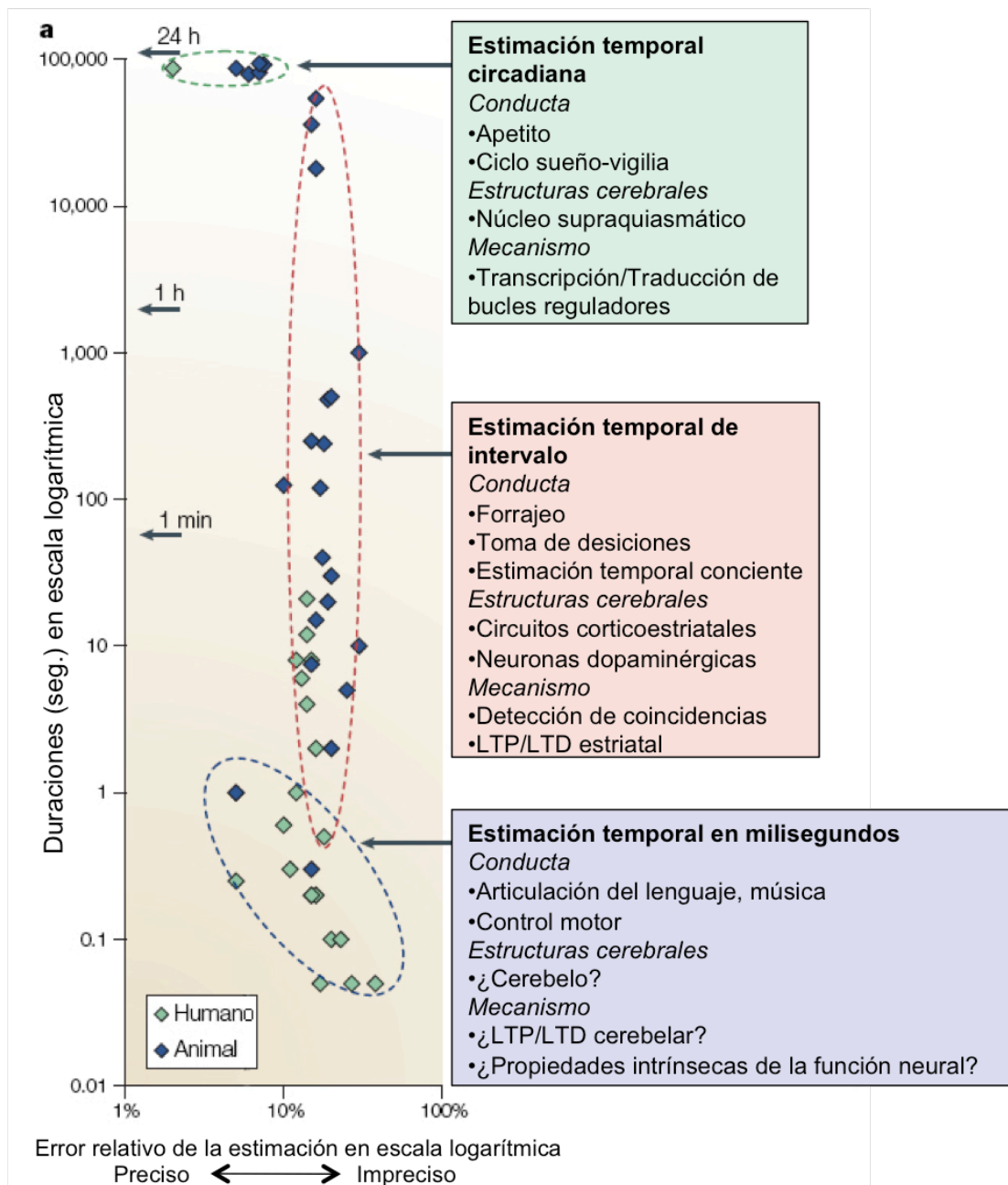


Figura 1. Imagen modificada de Buhusi & Meck (2005) donde se muestra la estimación temporal, de animales humanos y no humanos, a lo largo de diferentes escalas de tiempo.

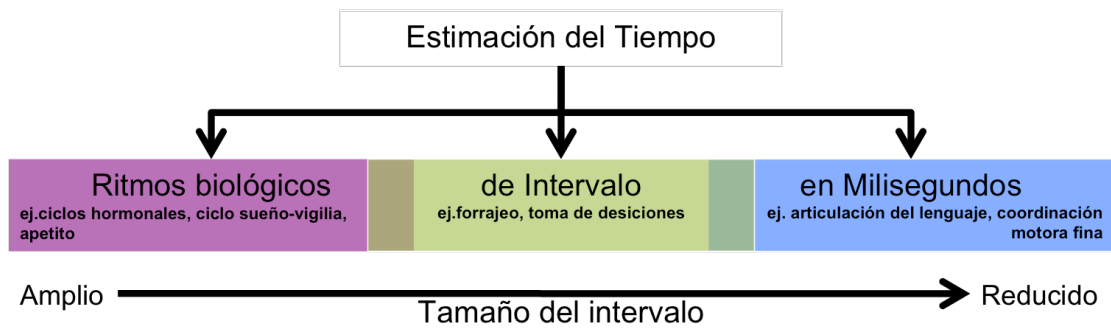


Figura 2. Diagrama representativo de los sobrelapamientos funcionales en los tipos de estimación temporal dados en diferentes rangos de tiempo.

Es importante destacar que la diferencia fundamental que existe entre los tipos de estimación temporal correspondiente a los ritmos biológicos y la ubicada en el rango de los segundos a minutos, no se refiere al tamaño de los intervalos a estimar, sino que más bien se encuentra definida en términos de flexibilidad y precisión en la estimación de dichos intervalos, es decir en la medida en que los estimadores sean capaces de generar varias veces estimaciones semejantes o iguales en las mismas condiciones (precisión) y a la vez sean sensibles a modificaciones ambientales y capaces de adaptar su ritmo a las nuevas condiciones (flexibilidad). Es dentro de este marco que la estimación en ritmos circadianos posee un alto grado de precisión pero baja flexibilidad contrastándose con la estimación temporal de intervalo que tiene una alta flexibilidad pero una baja precisión (Buhusi & Meck, 2005) (ver Figura 1).

En términos conductuales uno de los principales conflictos en el estudio de la estimación temporal es que, tal como Skinner (1938) apuntan, las respuestas ocurren en el tiempo y tratar de destilar los elementos temporales de otros fenómenos cognitivos y motores dentro de la conducta representa el principal reto ya que el tiempo no solamente determina elementos conductuales sino que constituye como tal el escenario de la conducta. Bajo este lineamiento y con lo anteriormente mencionado se ha vuelto indispensable no solamente consensuar un lenguaje común, sino construir conceptos y términos que unifiquen las investigaciones y los hallazgos en el campo de la estimación temporal.

De esta manera, Killeen, Fetterman & Bizo (1997) proponen cuatro niveles para explicar la estimación temporal a partir de la taxonomía aristotélica de diferentes tipos de explicación (Killeen, 2001). En estos cuatro niveles que responden al *qué* (causas finales), *por qué* (causas eficientes), *cómo* (causas materiales) y al *como* (causas formales).

Killeen, Fetterman & Bizo (1997) describen que la estimación temporal de intervalo quedaría definida dentro de las causas finales como las regulaciones de la conducta por factores temporales predichas eficientemente por nuestro reloj (constructo humano) más que por cualquier otro estímulo presente, es decir, en una situación hipotética donde ponemos a cuajar una gelatina por la noche, nosotros somos capaces de estimar, similar a un reloj de mano, el momento en el que la gelatina ha abandonado su estado sólido, conducta que no puede ser predicha por cambios en la iluminación ya que estamos en medio de la noche, pero sí por el reloj que tenemos colgado en la pared.

Mientras tanto, dentro de las causas eficientes que responderían a la razón de existencia de este fenómeno, podría ubicarse la necesidad de hacer lo correcto en el tiempo correcto o en otras palabras aprender las regularidades en el ambiente para generar conductas anticipatorias que aseguren la supervivencia, por ejemplo en los experimentos de condicionamiento clásico de Pavlov (Domjan, 2010) los animales eran capaces de anticipar su respuesta (salivación) a la presentación del estímulo que seguía a ciertas regularidades (horarios) en el día, dando origen a la actual línea de investigación de anticipación alimentaria en el estudio de la estimación temporal (Balsam, et al., 2009).

En el caso de las causas materiales que responden a los mecanismos responsables del fenómeno, los autores señalan que la investigación y las explicaciones han sido enfocadas principalmente a los sustratos neurales de la percepción temporal, sin embargo, dado que los mecanismos (los *cómo*) permanecen inciertos es fácil que se mezclen con las preguntas del *como* que implican analogías hipotéticas para explicar el funcionamiento de dichos mecanismos. Es así que en la explicación del proceso de estimación temporal en el rango de segundos a minutos se han propuesto teorías que para fines del presente trabajo pueden ser divididas en conductuales y

cognitivas de acuerdo al tipo de procesos en el cual se base, a pesar de que existe otra aproximación denominada conexionista que se analizará párrafos adelante, principalmente son tres las teorías que han logrado explicar satisfactoriamente algunos aspectos de la estimación temporal: la Teoría Conductual de la Estimación Temporal, la Teoría del Aprendizaje para el Tiempo y la Teoría de la Expectancia Escalar, las primeras dos categorizadas como conductuales mientras que la última es representativa de las teorías cognitivas.

1.2. TEORÍA DE LA EXPECTANCIA ESCALAR

La teoría de la expectancia escalar (Gibbon, 1977; Gibbon & Church, 1990; Gibbon, Malapani, Dale & Gallistel, 1997) surge a partir de la necesidad de explicar el mecanismo por el cual se procesa la información temporal que rige la conducta de los organismos y retoma como una de sus bases teóricas el concepto de la expectancia. Así pues los autores formulan un modelo que parte de la comparación continua de niveles diferenciales de expectancia hacia algún evento de relevancia adaptativa, es decir que para un evento particular, por ejemplo la entrega de un reforzador, existe en el sujeto un nivel definido de expectancia basado en estimados hechos a partir del momento en que debe darse el reforzamiento, sin embargo, conforme el tiempo para la ocurrencia de dicho evento transcurre, el nivel de expectancia se incrementa, de manera tal que cuando la diferencia entre los valores de expectancia actual y global alcanza una mejora discriminable, es decir rebasa un valor umbral, se da inicio a la respuesta (ver Figura 3).

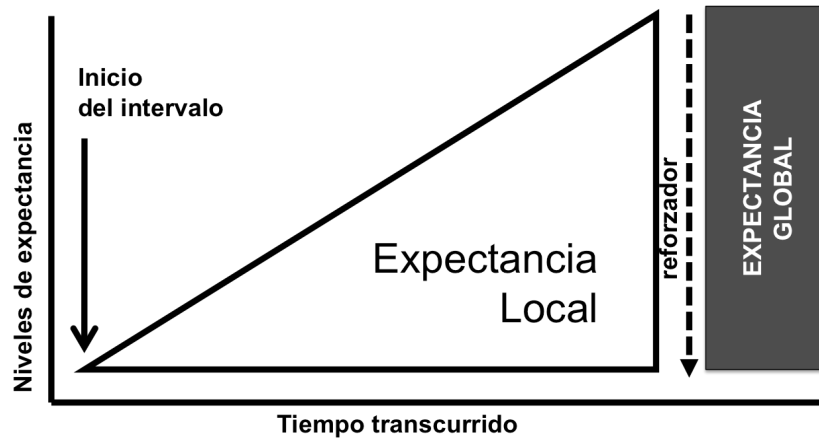


Figura 3. Esquema representativo de los niveles de expectativa que existen en la estimación de un intervalo graficados en un continuo (tiempo que transcurre). El organismo tiene, para la ocurrencia de un evento determinado (ej. la entrega de un reforzador que en este caso se representa con una flecha punteada), un nivel global de expectativa (rectángulo oscuro) que se compara constantemente con niveles locales de expectativa (triángulo blanco). Al inicio de un intervalo a estimar (indicado por la flecha continua) los niveles locales de expectativa son bajos, pero conforme el tiempo para la ocurrencia del evento adaptativamente relevante (i.e. la entrega del reforzador) se reduce, los niveles de expectativa se incrementan de manera tal que cuando los niveles de expectativa rebasan un valor umbral (dado por la expectativa global), el organismo considera la ocurrencia del evento como inminente.

El modelo plantea un mecanismo de tres procesos que son: reloj, memoria y comparación (ver Figura 4), para explicar la manera en que los estimados de tiempo realizados por el organismo para predecir la entrega del reforzador se traducen en conducta manteniendo una propiedad escalar (Gibbon, 1977).

El proceso de reloj consiste en un marcapasos que emite pulsos a un ritmo constante hacia un acumulador que realiza el conteo del número de pulsos emitidos, la regulación del paso de dicha información de uno a otro

subproceso depende de la apertura y cierre de un *switch* atencional que normalmente se encuentra abierto impidiendo que los pulsos lleguen al acumulador si el evento que se pretende sea estimado carece de relevancia adaptativa para el sujeto, sin embargo, si se encuentra relevante al evento, dicho *switch* atencional se cierra entonces para permitir que la información temporal fluya en el curso ya mencionado.

Posteriormente la cuenta de los pulsos en el proceso de reloj es dirigida a un proceso de memoria en el que se presentan dos caminos para el flujo de la información, el primero es un paso directo a la memoria de referencia (almacén de largo plazo) que seguiría a la presentación de un evento de relevancia significativa para el organismo, o bien un paso inicial a la memoria de trabajo (almacén de corta duración) desde donde, si las condiciones se repiten de manera sistemática, puede direccionarse a la memoria de referencia. Por otra parte, el que la memoria de trabajo sea un almacén de corta duración no significa que su función sea únicamente fungir como una especie de relevo para la memoria de referencia después de una serie de repeticiones que lleven a la consolidación de un evento temporal, sino que también constituye el escenario en que una duración de pulsos, seleccionada de la memoria de referencia, pueda pasar a ser procesada en el módulo siguiente.

Finalmente, el último proceso que propone el modelo de expectancia escalar, el proceso de comparación, utiliza la información almacenada en memoria para compararla con la información que se encuentre actualmente en el proceso de reloj, de modo que si existen o no diferencias significativas, se llevará a cabo una toma de decisión por un estado conductual de respuesta o no respuesta.

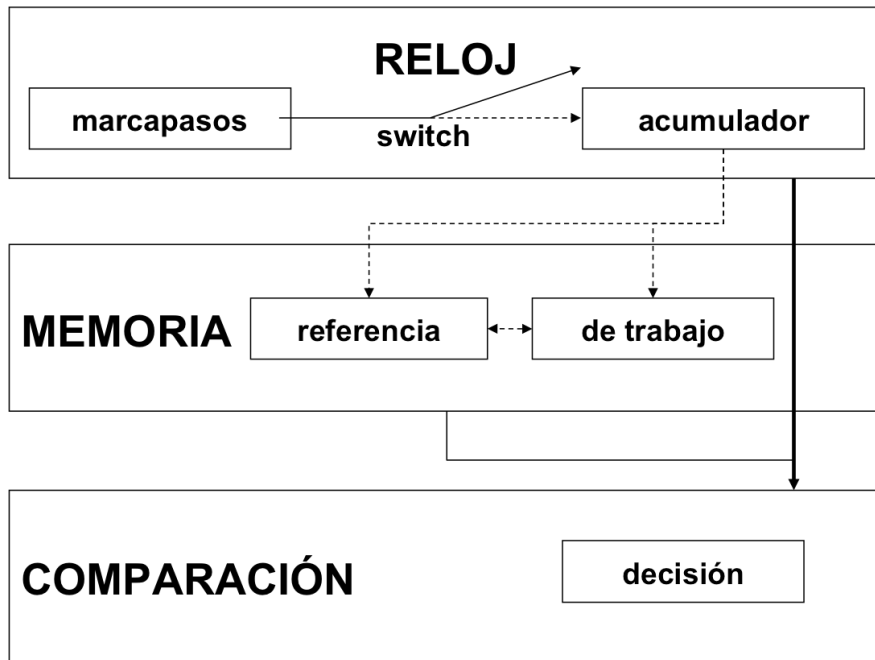


Figura 4. Esquema de los procesos que participan en la Teoría de la Expectancia Escalar (SET por sus siglas en inglés *Scalar Expectancy Theory*). Dentro del proceso de reloj un marcapasos (a un mismo ritmo) envía pulsos hacia un acumulador a través del cierre (línea punteada) de un *switch* atencional que normalmente se encuentra abierto (línea continua), regulando así su paso hacia el acumulador que cuenta el número de pulsos enviados. De este subproceso la cantidad de pulsos se dirige al proceso de memoria ya sea de trabajo o de referencia dependiendo de la relevancia del estímulo en cuestión y, si es el caso, la información puede ir de memoria de trabajo a referencia por la presentación repetida de las mismas condiciones. Finalmente dentro del proceso de comparación se contrastan los pulsos localizados en memoria de referencia y los valores presentes en el proceso del reloj para llevar a cabo la toma de decisión.

Balsam et al. (2009) enriquecen el modelo de SET haciendo evidente la selección y la influencia del medio en la conducta de estimación temporal,

logrando así evidenciar en esta teoría un circuito de retroalimentación temporal entre el organismo y su ambiente (ver Figura 5)

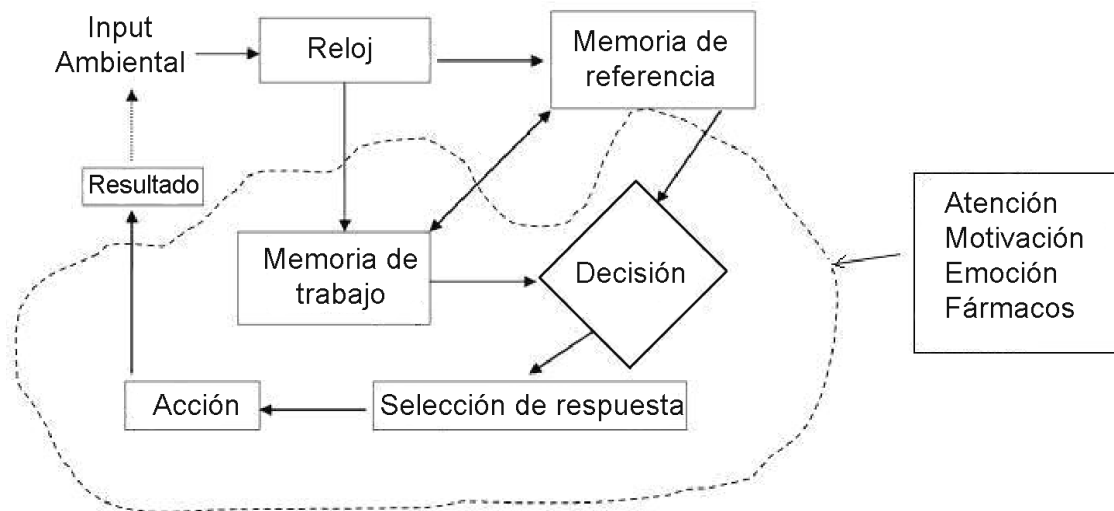


Figura 5. Figura modificada de Balsam et al. (2009) donde se hace evidente el circuito de retroalimentación que propone SET entre el organismo y su ambiente. Se representan los componentes anteriormente mencionados haciendo explícita, posterior a la toma de decisión, la selección de la respuesta apropiada para la evaluación que recién acaba de llevar a cabo el sistema. De esta manera se ejecuta la conducta seleccionada conllevando una consecuencia que funge a su vez como una señal de retroalimentación para el momento en que se eche a andar de nuevo el circuito. Así mismo se enfatiza la influencia que tiene el sistema en la memoria de trabajo, decisión, selección y ejecución por parte de estados cognitivo-fisiológicos en que se encuentre el sujeto tales como la atención, la motivación, la emoción y estados farmacológicos, condiciones que actualmente se evalúan en el campo de estudio de la estimación.

Dentro de esta teoría se manifiesta otra diferencia significativa en la estimación temporal de intervalo, con respecto de los demás tipos de estimación temporal, que la vuelve una habilidad sumamente adaptativa: la

capacidad de resetearse discrecionalmente. Esto implica, en términos del concepto de flexibilidad, dar prioridad a los eventos temporales que tengan mayor importancia en el individuo. En otras palabras, si el organismo se encuentra estimando un primer evento (A), pero se presenta un segundo evento (B) cuya relevancia adaptativa sea superior a la del primero, los mecanismos de estimación serán destinados al evento B, lo que redundará en una mayor ganancia en términos de supervivencia y adaptación.

1.3. TEORÍA CONDUCTUAL DE LA ESTIMACIÓN TEMPORAL

La teoría conductual de la estimación temporal (BeT por sus siglas en inglés *Behavioral Theory*) propuesta por Killeen & Fetterman (1988, 1993) plantea, como indicadores del paso del tiempo, estados conductuales secuenciados donde la transición por cada uno de ellos consistiría en lo que SET denominaría pulsos de su reloj interno hipotético. La secuenciación de conductas está dada en un orden establecido de acuerdo al nivel de asociación y predicción que tengan los estados conductuales al evento de relevancia adaptativa (ej. entrega del reforzador) representado gráficamente por una distribución de Poisson en donde, a lo largo de un intervalo, se dan incrementos y decaimientos de frecuencias de ocurrencia de conductas del organismo, conductas que van desde, en el caso de una rata en una caja operante, acicalarse, explorar, oler la palanca, mordisquear la palanca y presionar la misma (ver Figura 6). Es de esta manera que las conductas secuenciadas anteriormente descritas pueden agruparse en conductas adjuntivas, conductas interinas y conductas terminales (ver Figura 6 y Figura 7), las conductas adjuntivas son aquellas cercanas al inicio del intervalo que cuentan con los niveles más bajos de asociación con la llegada del evento objetivo (ej. entrega de un reforzador), las conductas terminales son las que se encuentran contiguas al evento siendo las que mejor predicen la ocurrencia del mismo y por tanto las que mayor fuerza asociativa tienen, finalmente las conductas interinas son aquellas ubicadas entre las dos anteriores y quienes anuncian la llegada de las conductas terminales. Finalmente la teoría apunta que para que se dé la transición entre estados conductuales se necesita, en primera instancia, la recepción de un pulso del

emisor en un estado n que indique el momento de cambio a un estado $n+1$ así como un ambiente que soporte la conducta de un organismo debidamente motivado a lo largo de esta serie, inamovible por fuerza asociativa, de estados conductuales (ver Figura 7).

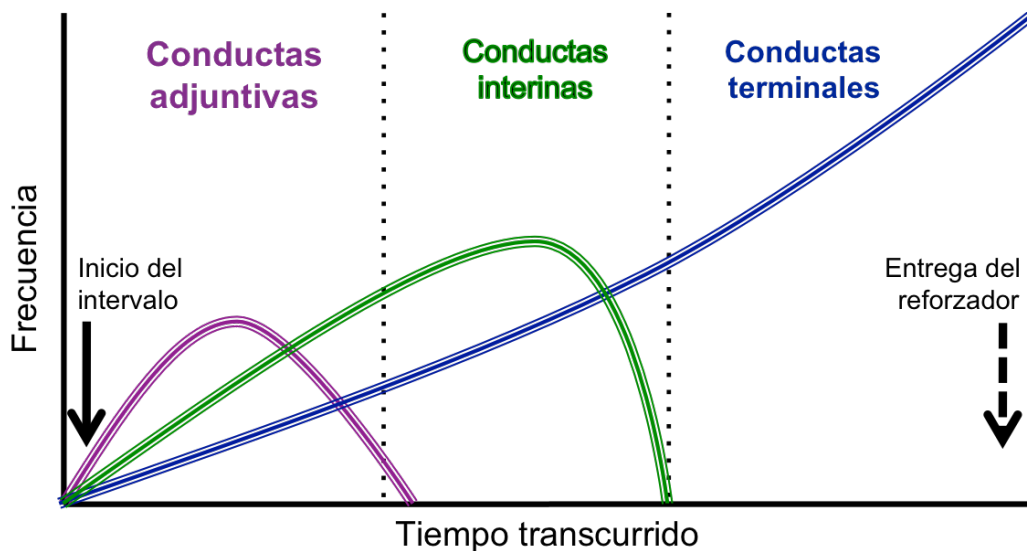


Figura 6. Representación simplificada de la densidad de distribución de acuerdo con una función de Poisson que, de acuerdo a BeT, posee la secuencia de estados conductuales por los que transita el organismo a lo largo de un intervalo. En la gráfica se muestra la frecuencia de ocurrencia de diferentes conductas contra el tiempo que transcurre desde el inicio del intervalo (indicado por flecha continua) hasta el final del mismo marcado por el evento de relevancia adaptativa (la entrega de un reforzador en el caso de nuestro ejemplo marcado por la flecha punteada). Iniciado el intervalo se presentan las conductas adjuntivas que son las que poseen menor fuerza asociativa hacia el reforzador (ej. acicalarse, explorar), la frecuencia de estas conductas alcanza su pico máximo en la primera parte del intervalo y decae conforme la frecuencia de otro tipo de conductas (interinas) comienza a incrementarse, estas conductas (ej. olisquear o mordisquear la palanca operante) tampoco son capaces de predecir la llegada del

reforzador pero anteceden a las conductas que lo hacen (las terminales y que en nuestro ejemplo sería la presión de la palanca).

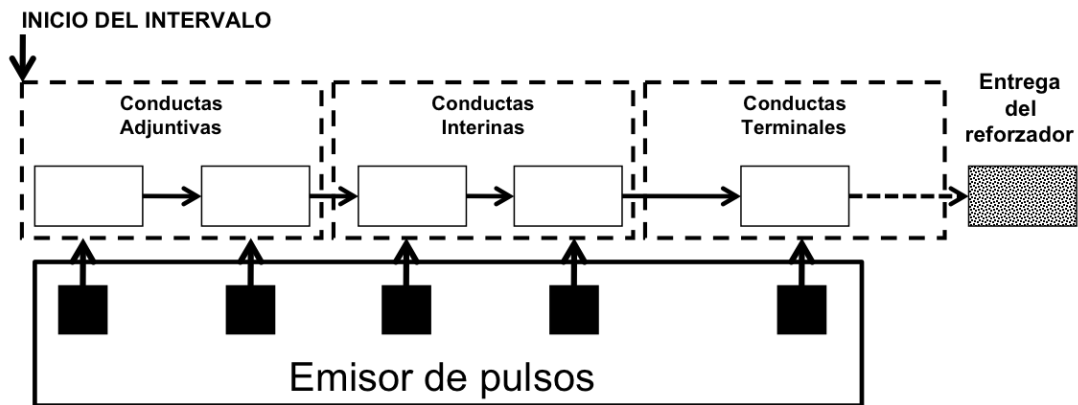


Figura 7. Esquema representativo de BeT. Los rectángulos blancos simbolizan los estados conductuales por los cuales transita el organismo de manera secuenciada desde el inicio del intervalo hasta la entrega del reforzador (rectángulo gris). Las conductas son agrupadas de acuerdo a la fuerza asociativa que tengan hacia la entrega del reforzador en adjuntivas, interinas y terminales. El paso de un estado conductual n a uno $n+1$ está dado por la recepción de un pulso (cuadrados negros con flechas) en n y la capacidad del ambiente para soportar dicho cambio.

1.4. TEORÍA DEL APRENDIZAJE PARA EL TIEMPO

De acuerdo con Machado (1997) la regulación temporal de la conducta se deriva de tres procesos básicos: 1) la secuencia de estados conductuales que ocupan el intervalo interreforzamiento; 2) el proceso de aprendizaje de reforzamiento-extinción que modula la asociación entre los estados conductuales y la entrega del reforzador; 3) el proceso motivacional-incentivo que mapea el grado de la regulación temporal en conducta observable.

Machado (1997) menciona que las teorías anteriormente descritas explican el proceso de estimación temporal en un organismo que ha sido expuesto

previa y prolongadamente a las condiciones temporales de interés, pero que permanecen silentes a la explicación de la manera en que los organismos alcanzan ese estado estable (i.e. aprendizaje) sobre el cual SET y BeT se basan y no pueden explicar satisfactoriamente cómo los organismos regulan su conducta en el tiempo real. Es por esto que su propuesta surge como un modelo de aprendizaje de control temporal basado en el desarrollo de la asociación entre los estados conductuales y la entrega de un reforzador de acuerdo con un balance en la relación reforzamiento-extinción.

Como eje central de su modelo, Machado plantea la premisa de la acción e interacción de los organismos con su ambiente provocando en este proceso la modificación de la conducta, más que la existencia de un reloj interno que dicta el paso del tiempo como en los anteriores modelos, en la Figura 8 se muestran los principales componentes del modelo de aprendizaje para el tiempo.

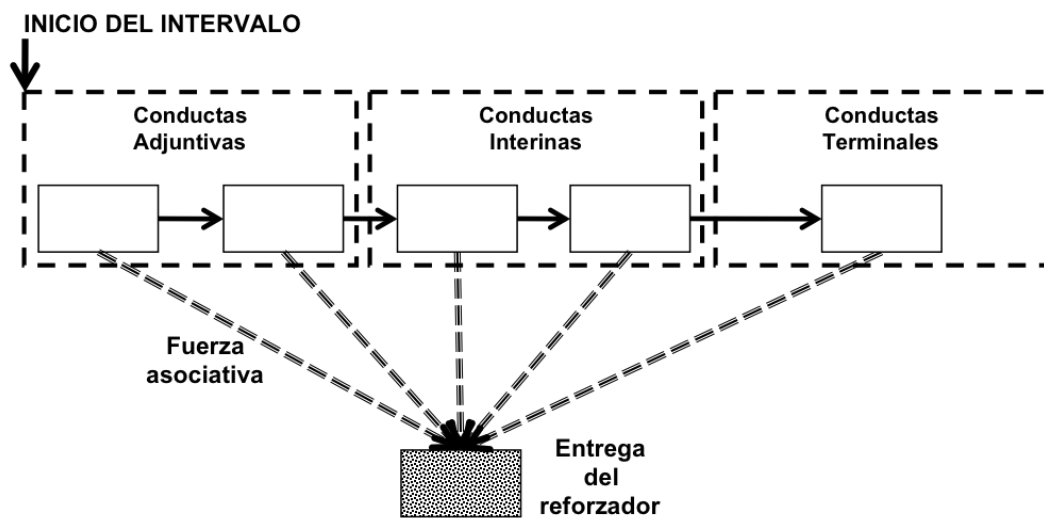


Figura 8. Diagrama de los componentes del modelo de aprendizaje para el tiempo propuesto por Machado (1997). Se tiene una secuencia de estados conductuales que se desencadenan a partir de un marcador ambiental que señale el inicio del intervalo. La secuencia de estados conductuales está compuesta, al igual que en BeT, por conductas adjuntivas, interinas y terminales, sin embargo, durante los estados de transición las diferencias en el reforzamiento y extinción de ciertos estados conductuales

permite que tanto las conductas cercanas y lejanas al inicio del intervalo tengan grandes valores de fuerza asociativa.

1.5. OTRAS TEORÍAS EN LA EXPLICACIÓN DE LA ESTIMACIÓN TEMPORAL

Se ha descrito que los circuitos neuronales basados en las propiedades sinápticas de las células nerviosas son capaces de procesar intervalos de tiempo que van desde unos cuantos milisegundos hasta cientos de ellos. Sin embargo, aun no hay evidencia clara con respecto a la estimación temporal en el rango de segundos a minutos. Estudios con distintas especies han mostrado que existe participación de células de la corteza prefrontal, la corteza parietal y el tálamo. Estas estructuras muestran incrementos significativos de actividad que se correlacionan con los intervalos a estimar. Estos patrones de actividad han permitido generar una nueva generación de modelos basados en la forma en como las células nerviosas forman ensamblajes para la percepción de tiempo. Estos modelos de Redes Estado Dependientes (State-Dependent Networks) proponen que los circuitos neurales están inherentemente capacitados de ejecutar procesamientos temporales complejos como resultado natural del manejo temporal intrínscico de las redes neurales corticales (Buonomano & Merzenich, 1995; Buonomano, 2000; Maass, Natschlagler & Markram 2002). Esta aseveración se basa en las propiedades celulares que han mostrado ser capaces de discriminar intervalos temporales simples en escalas de milisegundos, así como patrones espacio-temporales complejos (Buonomano & Merzenich, 1995; Buonomano, 2000; Maass et al., 2002).

Aunado a estos modelos, han aparecido algunos otros que aseguran que el tiempo esta codificado en diferentes poblaciones con diferentes frecuencias (modelos de osciladores múltiples). Estos modelos aseguran que el tiempo puede ser leído por detectores de coincidencias, lo que elimina el acumulador y permite a varios intervalos ser estimados simultáneamente una vez que los osciladores se han iniciado.

Actualmente estos modelos de redes neurales siguen tratando de explicar la percepción temporal en el rango de segundos a minutos dentro de una

perspectiva de activación neuronal, sin embargo, aun no hay datos concluyentes de cómo el sistema nervioso procesa, interpreta y regula la salida conductual relacionada al tiempo.

Dado que la conducta temporal de los organismos ha sido explicada desde diferentes perspectivas, un mismo ejemplo integrativo puede clarificar los postulados de cada una de las teorías. Si a un organismo se le administrara un fármaco y observamos una diferencia en la ejecución, con respecto a los controles, dado que su respuesta se está anticipando a lo esperado en el programa de reforzamiento, podemos decir que desde las teorías conductuales.

Para concluir los apartados referentes a las teorías que brindan explicación al procesamiento de información temporal, es pertinente integrarlas en un ejemplo que nos permita distinguir las diferencias de predicción entre cada una de ellas. En un experimento de discriminación temporal donde, durante el entrenamiento los organismos diferencian un tono de 4 de uno de 16 segundos y para la segunda fase se prueban diferentes duraciones intermedias, se pueden apreciar claramente las predicciones de cada una de las principales teorías de estimación temporal. Comencemos con la teoría conocida como BeT. Durante el entrenamiento los organismos responderán de acuerdo a la conducta asociada con el momento de la entrega del reforzador. Es decir, imaginemos que el organismo se organiza en tres conductas simples y una aprendida: acicalamiento, olfateo, elevación sobre los cuartos traseros y presión del operando. Durante la presentación del tono corto al inicio el organismo presenta elevación sobre los cuartos traseros, dicha conducta decremента con el incremento concomitante del olfateo para finalmente permitir que el acicalamiento incremente y permita a su vez que la presión del operando incremente y se pueda obtener el reforzador, de manera que cada conducta permite la aparición de la conducta siguiente. Este arreglo de conductas asociadas se pueden denominar como iniciales, interinas y terminales siendo estas últimas las asociadas con la entrega del reforzador.

Ahora bien en el caso del estímulo de 16 segundos el organismo incorpora una duración nueva al incorporar más conductas interinas o incrementar las

ya existentes lo que permite la facilidad y flexibilidad conductual para cualquier nueva duración. Esto se comprueba durante los ensayos con las duraciones intermedias ya que al ser duraciones no experimentadas, los sujetos muestran un incremento gradual de la repuesta hacia el operando asociado con el estímulo largo dependiendo de la duración de este. En otras palabras, si el estímulo intermedio es de 5.2 segundos la cantidad de respuestas registradas al operando será menor en comparación a las registradas con un estímulo de 12 segundos. Para la teoría de LeT la conducta sigue siendo el factor más importante, sin embargo la diferencia principal que nos ofrece esta teoría es la importancia de las asociaciones formadas con cada conducta para formar eslabones con diferente fuerza asociativa. En nuestro ejemplo integrativo, podemos decir que cada conducta esta asociada por fuerzas asociativas diferentes, dependiendo del momento de entrega de reforzador, por lo que cualquier conducta puede disparar la conducta terminal de presión del operando y de manera general cualquier otra conducta nunca antes asociada podría ganar más fuerza asociativa y disparar la respuesta. Esto nos muestra que para el estímulo de 4 segundos existe una conducta que mantiene una fuerza asociativa mayor que las conductas que le anteceden y de la misma manera para el estímulo de 16 segundos. Sin embargo, el que este modelo explique la conducta de esta manera nos permite ver que los estímulo intermedios no permanecen "estáticos" ya que dependiendo de la duración de los estímulos intermedios será la fuerza asociativa mostrada lo que se reflejara en la ejecución de los organismos.

En el caso de la teoría de SET encontramos que cada una de las duraciones de entrenamiento ha sido almacenada y enviada a la memoria de referencia durante el entrenamiento por lo que cada vez que se presenta un estímulo (digamos el de 4 segundos) el marcapasos inicia la acumulación de pulsos que es enviada de manera regular al comparador (que incluye un módulo de toma de decisión) para que, si el valor acumulado es igual o mayor al de la memoria de comparación, entonces el organismo responda activamente mientras que si el valor es menor al almacenado en la memoria entonces se mantenga la actividad de acumulación y comparación de las duraciones. Este proceso se puede ver claramente en la ejecución de los organismos durante

las duraciones intermedias ya que cuando la duración es, digamos de 5 segundos, entonces se puede observar como el valor del estímulo al ser comparado trae como consecuencia que la decisión se vea realizada hacia el operando asociado al estímulo corto.

Finalmente con lo que respecta a las teorías de redes neurales podemos decir el proceso de estimación temporal se relaciona con la actividad intrínseca de la red activada que, dependiendo de la duración del estímulo se puede activar en secuencias de activación cortas o largas.

1.6. MEDIDAS PSICOFÍSICAS DE TIEMPO

El problema de la definición del tiempo y sus dimensiones persiste y ha dejado sus huellas en elementos que se utilizan actualmente como indicadores de la “conducta temporal”. Uno de esos problemas es que el tiempo como tal no constituye un estímulo cuantificable como podría ser la luz medida en longitudes de onda y, así mismo, carece de un órgano explícito de percepción como en el caso de las longitudes de onda de la luz sería el ojo. No obstante la experiencia de tiempo es innegable para cualquier organismo y eso nos ha llevado a idear no solamente artefactos para materializarlo sino unidades de medida también. Así, en la transición de filosofía a ciencia, la psicología en su integración al estudio del tiempo, comenzó por descubrir y ajustar las dimensiones temporales que corresponderían a la psicofísica.

Con lo anterior, en orden de establecer parámetros comunes para la evaluación de la “conducta temporal” de los sujetos y a partir de las teorías de estimación temporal (principalmente SET) que plantean el fenómeno en términos de umbrales para el cambio entre estados conductuales de respuesta y no respuesta, es que con la aplicación de técnicas psicofísicas pueden establecerse índices que nos permitan analizar cada componente de manera relativamente independiente. De este modo, partiendo de la ejecución de los animales en tareas de estimación de tiempo se generan funciones psicofísicas expresando la relación de la “conducta temporal” con el tiempo, de donde se obtiene el punto de indiferencia (T_{50}), el limen y la

fracción de Weber como indicadores *quasi* directos de la estimación temporal del organismo.

El T_{50} es una medida de tendencia central que se encuentra localizada de manera próxima a la media geométrica de la función y representa el momento en que el animal es indiferente a la elección por los estados conductuales de respuesta o no respuesta o bien a las opciones de respuesta que le presente el programa operante particular de evaluación, de manera que este punto corresponde al 50% de las respuestas emitidas por el organismo (ver Figura 9) y se ha tomado como referencia de la velocidad del reloj interno hipotético.

El limen es una medida de desviación que en términos porcentuales de las funciones psicofísicas de la ejecución de los organismos representa la mitad de la diferencia entre los tiempos en que se ha dado el 75% y el 25% de las respuestas (ver Figura 9), representa los estados transicionales entre los cuales el organismo pasa de un estado conductual particular (ej. presión de palanca) a otro (ej. de no presión de palanca).

Finalmente, derivado de estas dos últimas medidas (limen/punto de indiferencia), la Fracción de Weber, que corresponde a la proporción del limen con el T_{50} (es decir, la pendiente) (ver Figura 9), funge como un indicador de la habilidad de los organismos para discriminar el tiempo, el momento en que se debe hacer el cambio (switch) entre los estados conductuales. En otras palabras, podría decirse que la Fracción de Weber representa el valor de la sensibilidad al paso del tiempo, que permite al sujeto elegir un estado conductual particular del programa operante, siendo independiente del tamaño del intervalo a estimar (ver Figura 9).

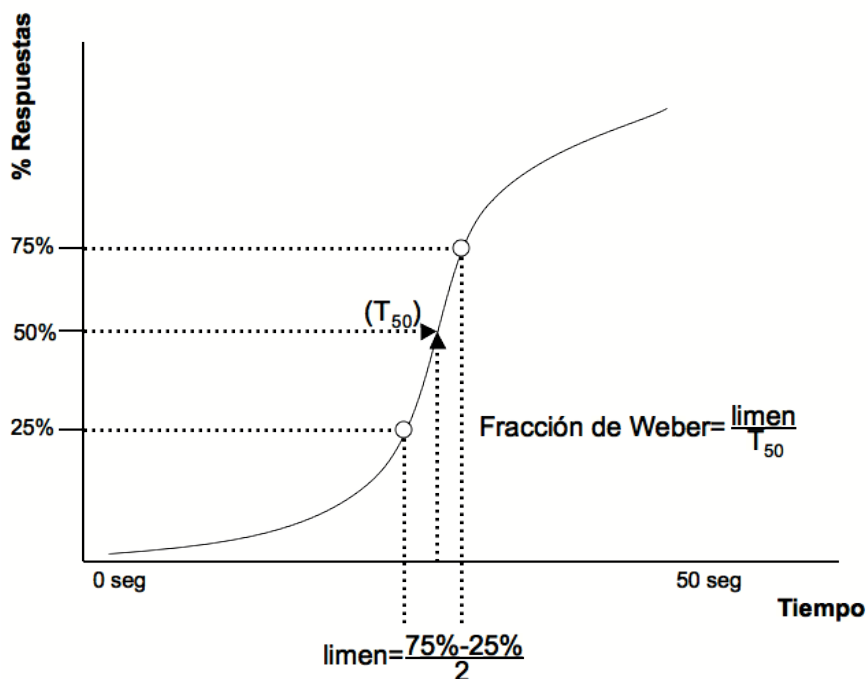


Figura 9. Representación gráfica de los indicadores temporales en una relación del tiempo (abscisas) con la respuestas de los organismos (ordenadas). El T_{50} que corresponde al 50% de las respuestas del organismo, el limen representa la relación entre el 75 y 25% de las respuestas del sujeto y la fracción de Weber es la relación entre el limen y el T_{50} .

Con base en estos indicadores temporales, la característica más importante de la Teoría de la Expectancia Escalar es la propiedad escalar de las funciones psicofísicas por la cual la relación entre la medida de dispersión (limen) y de tendencia central (T_{50}) se mantiene constante, independientemente del tiempo criterio de las tareas temporales, provocando un solapamiento de dichas funciones cuando éstas se normalizan. En términos de los mismos indicadores temporales, la propiedad escalar permite que el valor de la Fracción de Weber permanezca constante sin importar los cambios que se realicen en los tiempos criterio en una tarea temporal determinada (ver Figura 10), denotando así que la sensibilidad del organismo, en estos diferentes tiempos criterio, permanece relativamente constante y que las alteraciones que observemos en nuestras

manipulaciones experimentales se deben a otro tipo de mecanismos participantes en la estimación temporal en el rango de segundos a minutos, por ejemplo el proceso de reloj en su velocidad.

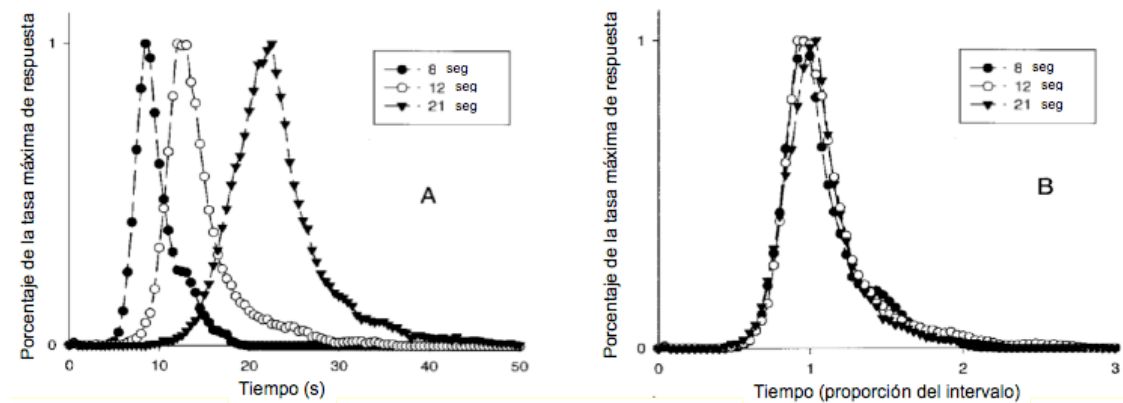


Figura 10. Diagrama modificado de Matell & Meck (2000) que representa la propiedad escalar de tres funciones derivadas de la ejecución de sujetos humanos en el procedimiento de Pico, expresando la relación de la respuesta de los sujetos contra el tiempo. En el panel A, donde el eje de las abscisas representa el tiempo y el eje de las ordenadas representa el porcentaje de la tasa máxima de respuestas, se muestra la ejecución de los sujetos para cada duración (8, 12 y 21 segundos) donde los picos máximos de respuesta se encuentran muy cercanos al tiempo criterio. El panel B, con las abscisas correspondientes a la proporción de tiempo del intervalo y las ordenas correspondientes al porcentaje de la tasa máxima de respuestas, presenta la normalización de las funciones por el tiempo criterio y el solapamiento de dichas funciones (propiedad escalar).

1.7. PROGRAMAS OPERANTES EN EL ESTUDIO DE LA ESTIMACIÓN TEMPORAL

"(...) distribution of responses in time depends on the distribution of reinforcements in time" (la distribución de las respuestas en el tiempo

dependen de la distribución de los reforzamientos en el tiempo) (Catania & Reynolds, 1968).

En la evaluación de la conducta de estimación temporal en el rango de segundos a minutos, se han empleado varios programas operantes que varían ampliamente entre sí. Para la clasificación de estos programas (Killeen & Fetterman, 1988) propusieron una taxonomía que sigue vigente y sobre la cual se ha basado investigación reciente. Dicha taxonomía está en función de la conducta y su relación con el tiempo, en palabras de los mismos autores: *“A useful way of sorting these designs into types is to ask whether the responses that are measured reflect the flow of behavior in real time, are contingent responses based on a time interval that has elapsed, or anticipate a time interval about to occur. We label these types as immediate, retrospective, and prospective timing”* (Una manera útil de clasificar estos diseños (los programas operantes), es preguntar qué tanto las respuestas que medimos reflejan el flujo del comportamiento en el tiempo real, si son las respuestas contingentes con base en un intervalo de tiempo que ha concluido, o anticipan un intervalo de tiempo que está por ocurrir. Etiquetaremos estos tipos como estimación temporal inmediata, retrospectiva y prospectiva).

Así, se proponen tres niveles de estimación temporal, la retrospectiva que requiere al sujeto calcular duraciones pasadas, la prospectiva que le requiere tomar decisiones con base en intervalos que están por ocurrir y la inmediata en la que los organismos deben regular su conducta dentro de un intervalo vigente.

A pesar de que es a partir de esta tricotomía que se han reorganizado los esquemas operantes, de acuerdo al tipo de relación que evalúen entre la conducta y el tiempo, es importante mencionar que se ha planteado otra forma de categorizar a los tipos de estimación temporal, como duraciones experimentadas y duraciones recordadas, esto de acuerdo al tipo de elemento de procesamiento de información preponderante en la tarea asignada a los sujetos. En este tipo de categorización se enfatiza la diferencia entre la estimación prospectiva y retrospectiva en términos de sus diferencias en demandas atencionales o mnemónicas, es decir que implican

efectos en los juicios de duraciones debidos a atributos de los estímulos y las tareas de estimación temporal como la complejidad y segmentación de la información (Zakay & Block, 2004). No obstante, dada la importancia para la comprensión de los fenómenos de estimación temporal, en el presente trabajo, se utilizará la taxonomía propuesta por Killeen & Fetterman (1988).

1.7.1. PROGRAMAS PROSPECTIVOS

En la taxonomía descrita anteriormente, la anticipación de intervalos que aún no suceden corresponde al tipo de estimación temporal prospectiva y los programas que son categorizados como tales corresponden también a programas operantes de autocontrol ya que los sujetos deben elegir entre eventos inmediatos o de demora más grande sin estar expuestos a los intervalos, de esta manera el organismo debe tomar sus decisiones con base no solamente en la consecuencia de su respuesta sino en la demora para la misma. Estos programas involucran el control de la conducta por eventos que siguen a la respuesta por intervalos de tiempo específicos y la mayoría de las ocasiones el evento controlador es la entrega del reforzador.

Los programas de reforzamiento concurrentes de elección intertemporal, que son los programas de estimación prospectiva más frecuentes, consisten en la elección de magnitudes de reforzador con base en demoras de entrega diferenciales, es decir que, se confronta un reforzador con una demora pequeña, contra un reforzador más grande con una demora igualmente más grande; donde, la preferencia de los sujetos por una de las dos opciones se basa en el tamaño y la demora del reforzador, de modo tal que se pueden generar inferencias sobre la sensibilidad de los sujetos hacia los tiempos en los intervalos por ocurrir, dependiendo de su preferencia entre las opciones de reforzador en cuanto a su demora y magnitud.

1.7.2. PROGRAMAS RETROSPECTIVOS

Como lo mencionan los autores de la taxonomía, los programas retrospectivos son aquellos en los que se establecen contingencias de

reforzamiento para la respuesta discriminativa de estímulos externos que han concluido previo a la emisión de respuesta.

Dentro de estos programas el más representativo es el procedimiento de Bisección Temporal en el cual los sujetos son entrenados a discriminar las duraciones de dos estímulos en “corto” y “largo”. Una vez que los sujetos han adquirido la conducta de discriminación, se introducen ensayos prueba en la sesión experimental, que consisten en duraciones intermedias a las de entrenamiento, requiriendo al sujeto que las clasifique de acuerdo a las duraciones con las que fue entrenado. A partir de la ejecución de los sujetos en las sesiones con los ensayos de prueba, se genera una función de las respuestas hacia el operando correspondiente a la duración “largo” (ver Figura 11) y se obtienen las medidas: punto de bisección (T_{50}), limen y fracción de Weber. El punto de bisección es el punto de inflexión de la función y, como se ha mencionado representa el punto en que se encuentra el 50% de las respuestas a ese operando, es decir la duración en que el animal es indiferente a responder en el operando “corto” y en el operando “largo”. Como se mencionó igualmente en el apartado 1.6 el limen es una medida de desviación y la fracción de Weber es la relación entre el limen y el punto de bisección que representa la habilidad de los organismos para la discriminación temporal entre las duraciones de “corto” y “largo”.

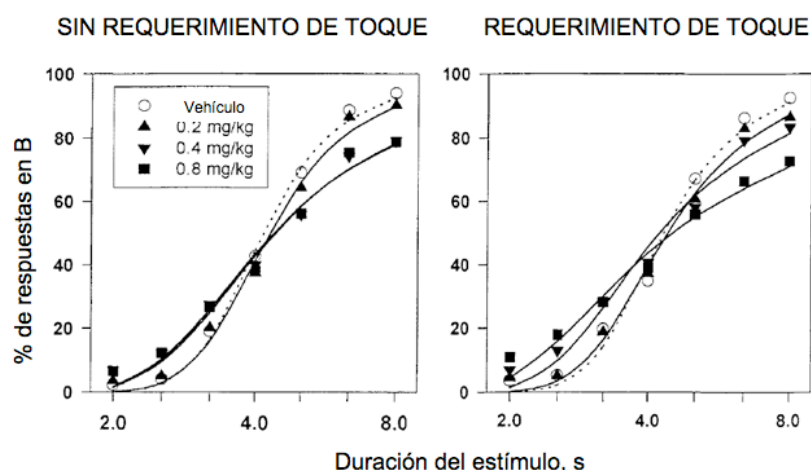


Figura 11. Imagen modificada de (Chiang, Al-Ruwaitea, Mobini, Ho, Bradshaw & Szabadi, 2000b) en una investigación sobre los efectos de la anfetamina en programas de estimación temporal inmediata y retrospectiva.

En este caso se presenta la ejecución de los animales en el procedimiento de bisección temporal en dos variantes (con y sin requerimiento de toque¹) y la administración de diferentes dosis del fármaco.

Un aspecto importante para mencionar sobre este procedimiento es el reporte de Graham, Bradshaw & Szabadi (1994) sobre la migración, en grupos contrabalanceados, del operando asociado a la duración corta (A) al operando asociado a la duración larga (B) durante el periodo de la presentación del estímulo, en un experimento diseñado para evaluar los efectos de la destrucción de las vías serotoninérgicas, en éste se obtuvieron resultados que parecían contradecir los resultados previos de su grupo de investigación que afirmaban que la serotonina se veía altamente comprometida en la velocidad del reloj interno. Sin embargo, un análisis más detallado mostró que, más bien, el fenómeno que se facilitaba era el desplazamiento de los sujetos de A a B durante la presentación de los estímulos largos. Por este motivo se introdujo una modificación al paradigma donde el animal debía, con una conducta adicional, provocar directamente la activación de los operandos posterior a la presentación de los estímulos (requerimiento de toque), modificando así los aparentes resultados, en el punto de bisección, obtenidos con el procedimiento original (Ho, Al-Zahrani, Velázquez-Martínez, López-Cabrera, Bradshaw & Szabadi, 1995).

Con base en lo anterior Al-Ruwaitea, Al-Zahrani, Ho, Bradshaw & Szabadi (1997) señalan en el libro "Time and Behaviour" que el desplazamiento a lo largo de la caja operante puede pensarse como instancia de diferenciación temporal ya que estaba evidentemente relacionada de manera ordenada al paso del tiempo en un intervalo vigente, es decir a la presentación del estímulo de duración larga. Por esta razón propuso que la tarea, en su

¹ El requerimiento de toque (nose poke) corresponde a una manipulación experimental donde se exige a las ratas una operante más de las correspondientes a la discriminación. Dicha operante *extra* consiste en un toque con el hocico en un operando que da acceso a los operandos asociados con las duraciones de los estímulos.

versión convencional, involucra tanto estimación temporal inmediata como retrospectiva y que el punto de bisección no necesariamente refleja el punto de igualdad subjetiva de la discriminación temporal.

Dado que los grupos en el experimento de Graham se encontraban contrabalanceados, es factible reducir la posibilidad de que exista un sesgo, por parte de los animales, a la posición del operando (i.e. derecha o izquierda). Sin embargo, la observación de este experimento exhibe que los sujetos presentan una preferencia hacia la duración asociada al operando, ya que se reporta que los sujetos inician la migración a partir del operando corto. A pesar de que en la presente revisión no se encontraron reportes recientes dentro de la misma línea de los reportes de Graham, el efecto de elección al corto está ampliamente relacionado y reportado.

Teniendo en cuenta que la tarea de bisección temporal es una tarea de igualación a la muestra, se proponen varias explicaciones para el fenómeno de elección al corto, como la hipótesis de acortamiento subjetivo que propone que existe una relación inversa entre la duración recordada de la muestra y las demoras entre la presentación de la muestra y la presentación de la comparación, dentro de esta hipótesis se explica que en las sesiones de prueba, cuando incrementan tanto el porcentaje de comparaciones como la demora entre estas duraciones intermedias y la presentación de las muestras, la elección al operando corto es más frecuente (Ward & Odum, 2007). Otra explicación para la elección al corto la da la hipótesis de la ambigüedad (Zentall, 2005), en ella se plantea a la confusión en las instrucciones como determinantes para la presencia del fenómeno, en términos del presente caso de igualación a la muestra, se plantea que la confusión se presenta en la diferenciación del intervalo inter ensayo y la demora para la respuesta del organismo. Pese a lo anteriormente expuesto Ward & Odum (2007) obtuvieron datos en el fenómeno de elección al corto que no podían ser explicados por ninguna de las dos hipótesis, es por esto que los autores sugirieron que podría tratarse de una interrupción atencional.

A pesar de que en la explicación de este último efecto descrito de bisección temporal, pareciera no haber teorías con amplio rango explicativo, lo relevante que mencionan Ward & Odum (2007) respecto a esto, es el control de estímulos que se encuentra comprometido en las sesiones con ensayos

prueba relacionados a la manipulación experimental del grupo de investigación y que representan una disrupción del estado estable de discriminación. Dentro de este marco lo que los autores proponen respecto a la controversia que existe con relación a las manipulaciones farmacológicas estaría circunscrita a una disrupción generalizada en el control de estímulos.

1.7.3. PROGRAMAS INMEDIATOS

A diferencia de los programas operantes retrospectivos donde los estímulos a estimar son externos, los programas de estimación inmediata requieren al sujeto regular temporalmente su propia conducta, siendo ésta como tal el estímulo a ser estimado. De esta manera, bajo los argumentos anteriores, los programas retrospectivos representan meramente programas de discriminación temporal y se denominan programas de diferenciación temporal los que ocupan este apartado. En otras palabras, si definimos estos programas en términos de los requerimientos para la ejecución óptima de los sujetos, se vería involucrada no solamente una discriminación precisa, sino también una regulación de la progresión por los diferentes estados conductuales como una función del tiempo (Morrissey, Ho, Wogar, Bradshaw, & Szabadi, 1994).

Así es que en este nivel de la taxonomía de Killeen y Fetterman se encuentran programas operantes que requieren al organismo ubicar el momento en el que es adaptativo responder más que ubicar su respuesta en relación a duraciones particulares ya sean prospectivas o retrospectivas. A pesar de que dentro de los programas de estimación inmediata, es principalmente el procedimiento de Pico el que tiene mayor frecuencia de uso, el programa de reforzamiento diferencial de tasas bajas (DRL) o tiempo interrespuesta mayor que t ($IRT > t$) es de los más conocidos. No obstante, respecto a este último se han planteado controversias en cuanto a las medidas conductuales que brinda. En DRL la entrega del reforzador ocurre cuando el intervalo, entre cada una de las respuestas, es de al menos t (representa el valor en segundos planteado por el investigador). A partir de la ejecución de los organismos en este programa se obtienen las medidas de

tasa total de respuestas, tasa de reforzamiento (que tienden a relacionarse inversamente) y la razón entre ambas que es denominada eficiencia.

Dado lo expuesto en el apartado 1.6, es posible observar que existen limitaciones, en las medidas explícitas de DRL, para proveer indicadores de la estructura temporal de la conducta de los organismos y a pesar de que se han planteado análisis más refinados que proporcionan medidas equivalentes (para más detalles ver Orduña, Valencia-Torres & Bouzas, 2009), este tipo de análisis no ha sido favorecido a lo largo de la mayoría de estudios farmacológicos y estimación temporal como primer opción de evaluación.

Por lo anterior, en el presente trabajo de tesis, el procedimiento de Pico, junto con el Programa Psicofísico de Operante Libre son los que serán detallados en los apartados siguientes.

1.7.3.1. PICO

El procedimiento de Pico es una derivación del programa de reforzamiento de intervalo fijo y es ampliamente utilizado en el estudio de la estimación temporal en el rango de segundos a minutos y puede ser dividido en dos fases de entrenamiento de acuerdo al tipo de intervalos que se encuentren en la sesión experimental: intervalo fijo y Pico.

En la primer fase operante se entrena a los sujetos a responder bajo un programa de Intervalo fijo donde la mayor cantidad de respuestas se encuentra cercana a la duración que se ha establecido como criterio para la entrega del reforzamiento. Una vez que los sujetos muestren una ejecución óptima en el procedimiento generando la función de festoneo típica de estos programas operantes, se prosigue a la introducción de ensayos donde la duración del intervalo criterio es duplicado o triplicado, las claves del intervalo fijo se mantienen y el reforzador es omitido, en estos ensayos el final del ensayo lo indica el cese de las claves que se encuentran también en el intervalo fijo que pueden ser un tono, luz general, luz estímulo, dependiendo del diseño del grupo de investigación.

La forma típica de la función que obtenemos al graficar las respuestas en relación con el tiempo que transcurre en el ensayo, asemeja una campana donde, si dividimos el ensayo en tres partes, se observa un ascenso en el

primer tercio del ensayo donde el punto máximo de respuestas se observa alrededor del tiempo donde ocurriría la entrega del reforzador, posteriormente se observa un descenso en el segundo tercio del mismo ensayo y finalmente en el último tercio del ensayo aparece un segundo ascenso (ver Figura 12). De acuerdo a la organización descrita de las respuestas en el tiempo vigente, se plantea que la caracterización cuantitativa de esta conducta temporal es factible de un ajuste a una función Gaussiana de probabilidad de densidad (Drew, Simpson, Kellendok, Herzberg, Lipatova, Fairhurst, Kandel, Malapani & Balsam, 2007).

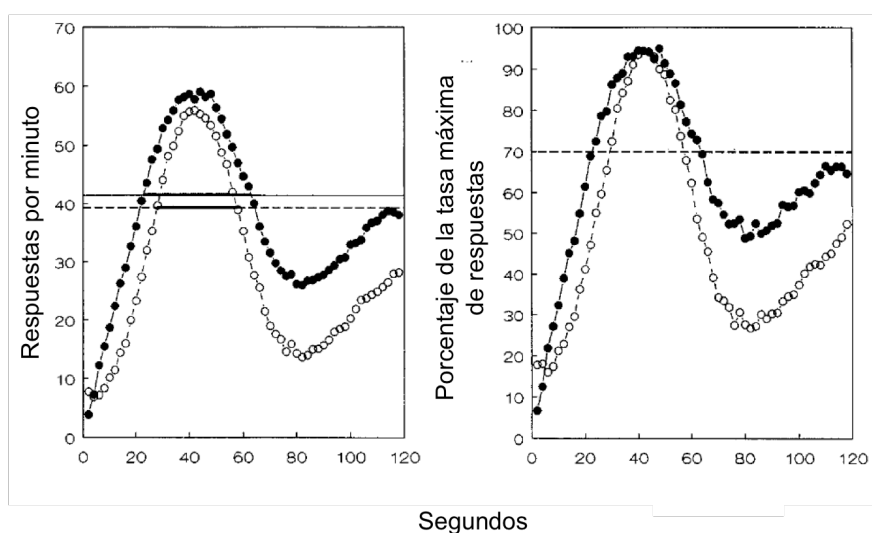


Figura 12. Figura tomada de Morrissey et al. (1994) en un estudio que evalúa el efecto de la destrucción de las vías serotoninérgicas ascendentes en la conducta de estimación temporal evaluada bajo el procedimiento de Pico. En esta imagen se representa el patrón típico de respuesta bajo este procedimiento donde se observan dos ascensos, uno en el primer tercio del ensayo y el segundo hacia el último tercio del mismo, y de la misma forma se exhibe un descenso en el segundo tercio del ensayo. Se observan en ambos planos los cortes donde se toma la amplitud de la función (líneas paralelas al eje de las abcisas).

En este procedimiento operante, el pico máximo de respuestas, o tiempo pico (T_{50}), correspondería al punto de indiferencia entre los dos estados

conductuales que presenta el paradigma: *respuesta y no respuesta* (Balci, Gallistel, Allen, Frank, Gibson & Brunner 2009) mientras que lo análogo al limen, como medida de desviación, correspondería a la amplitud del pico de la función que es el tiempo a partir del cual la tasa de respuesta alcanza el 70% de su valor máximo hasta la primera vez que cae de su valor máximo (ver Figura 12). Así mientras que el tiempo pico funge como una medida de la exactitud con que el animal responde hacia la duración establecida para la entrega del reforzador, la amplitud del pico indica la precisión en la respuesta del mismo.

1.7.3.2. PROCEDIMIENTO PSICOFÍSICO DE OPERANTE LIBRE

Dentro de los mismos esquemas de estimación inmediata se encuentra el procedimiento psicofísico de operante libre que, no obstante su baja frecuencia de uso en la investigación farmacológica de la estimación temporal de intervalo, posee múltiples ventajas en el análisis de este proceso.

El procedimiento consiste en un programa de Intervalo Variable que requiere a los sujetos a distribuir diferencialmente sus respuestas entre dos operandos (A y B) durante un ensayo, donde la disponibilidad del reforzador se localiza en el operando A durante la primer mitad del ensayo y en el operando B durante la segunda mitad del mismo, de modo que al adquirir la conducta adecuada para este procedimiento operante, los sujetos dan inicialmente una alta tasa de respuestas en el operando A que decrementa hacia el punto de transición para comenzar a incrementar significativamente la tasa correspondiente al operando B, generando así dos funciones, una para A y otra para B, donde la función decreciente de A es concomitante con la función creciente de B (ver Figura 13).

De la función de tasa relativa o porcentaje de respuestas al operando B (ver Figura 13), se obtienen los mismos indicadores temporales mencionados en el apartado 1.6 T_{50} , limen y fracción de Weber, sin embargo, este procedimiento tiene, como ventaja principal sobre otros programas operantes, la medida explícita de cambio entre estados conductuales expresado por el cambio entre los dos operandos. Tomando como referencia por ejemplo el procedimiento de pico discutido en el apartado anterior, el argumento sobre

variaciones en la amplitud del pico en términos de cambios entre estados conductuales de respuesta y no respuesta sería conjetural ya que uno de los dos estados conductuales es, por definición no observable, así que este punto sería más inferido que medido (al-Zahrani, Ho, Velázquez-Martínez, López-Cabrera, Bradsaw & Szabadi, 1996). En un aspecto farmacológico, el procedimiento psicofísico de operante libre permite la generación de argumentos más sólidos en la evaluación de las drogas al generar medidas de tiempo que son más independientes de la tasa de respuesta que otros procedimientos de estimación temporal inmediata, es decir que si un fármaco produce decrementos en la tasa de respuesta seríamos incapaces de diferenciar claramente si los efectos que pudiéramos observar, en la amplitud de la función de pico, se deben al efecto locomotor del fármaco o bien a que produce una facilitación del cambio entre los estados conductuales de respuesta y no respuesta, esto dado que como se ha discutido anteriormente, el procedimiento de pico presenta al animal como únicas opciones de cambio los estados de presencia de respuesta y ausencia de la misma. Sin embargo, el procedimiento psicofísico de operante libre ofrece al investigador la oportunidad de observar que la ausencia de respuesta en un operando, la mayoría de las veces, implica la presencia de tal respuesta en el operando contrario. Dentro de este cuadro argumentativo, es factible proponer que realizar trabajos de investigación psicofarmacológica con este procedimiento, también denominado *Switch*, podría resultar, en algunos aspectos, más fructífero que el empleo de otros esquemas operantes.

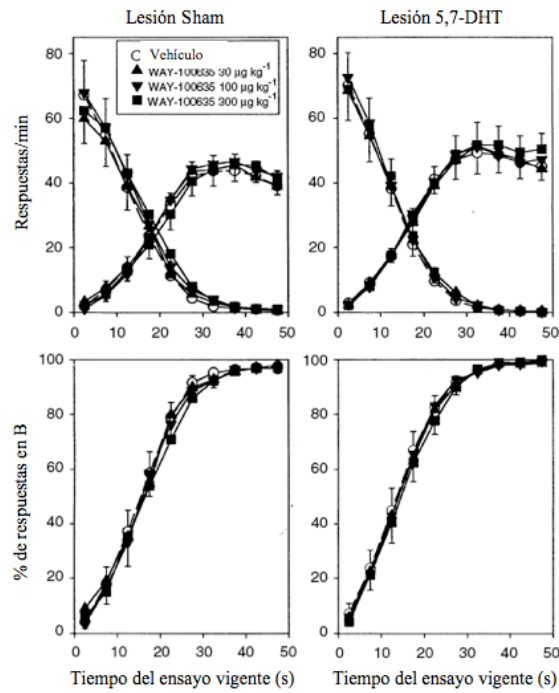


Figura 13. Funciones derivadas de la ejecución de ratas Wistar hembra en un estudio de Body, Chiang, Mobini, Ho, Bradshaw & Szabadi (2002) donde se compara la ejecución de animales lesionados por la administración de 5,7-dihidroxitriptamina (paneles de la derecha) contra sujetos con una lesión falsa o sham (paneles de la izquierda). En los dos paneles superiores se muestran las funciones de tasa de respuestas para cada uno de los operandos (A y B), donde la función de A decrece conforme avanza el tiempo y lo opuesto sucede con la función para el operando B. En los paneles inferiores se muestra la tasa relativa o el porcentaje de respuestas para el operando B a partir de la cual se obtienen los indicadores temporales.

2.1. SISTEMA DOPAMINÉRGICO: DESCRIPCIÓN

El grupo de las catecolaminas se encuentra conformado por los neurotransmisores norepinefrina (NE), epinefrina (Epi) y dopamina (DA), ésta última se encuentra ampliamente distribuida en el sistema nervioso central (SNC) siendo el precursor de la NE, no obstante se ha mostrado que también tiene actividad periférica, particularmente en los riñones (Kuhar, 1998).

La estructura de la DA consta de un grupo amino, un núcleo catecol (un anillo de benceno con dos grupos hidroxilos adyacentes) y una cadena de etilamina o uno de sus derivados (Cooper, Bloom & Roth, 2003). El proceso enzimático en la producción de DA se encuentra claramente descrito e inicia con el aminoácido tirosina que, por medio de dos reacciones, se convierte en DA. La primera de estas reacciones está dada por la enzima tirosina hidroxilasa (TH), localizada en todas las células que sintetizan catecolaminas, que convierte a la tirosina en L-3-4 Dihidroxifenilalanina (L-DOPA), es hasta este punto que se considera a la TH como la responsable de la tasa limitante de la NE, probablemente porque la velocidad máxima es más lenta que cualquier otra de las enzimas relacionadas con la vía de las catecolaminas (Feldman, Meyer & Quenzer, 1996). En segundo lugar se da la descarboxilación de la L-DOPA por medio de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC, por sus siglas en inglés) que finalmente produce la DA al remover un grupo carboxilo del α -carbono (Berg, Bloom, du Lac & Ghosh, 1999). La conversión de la DA en NE se da gracias a que las células que sintetizan ambas catecolaminas poseen la enzima dopamina- β -hidroxilasa (ver Figura 14).

Al igual que la acetilcolina (ACh) la DA se degrada rápidamente por un proceso enzimático y esta sujeta a múltiples rutas de inactivación; la primera está dada por los sistemas de recaptura por un transportador (DAT) que juega un papel importante en la regulación de las concentraciones intersinápticas de la DA al reincorporar el neurotransmisor a la célula presináptica. Aunque este mecanismo de recaptura resulta efectivo en la regulación de la DA disponible en el espacio intersináptico no es suficiente en la regulación total del sistema de DA, siendo necesaria la existencia de otros mecanismos relacionados a este proceso.

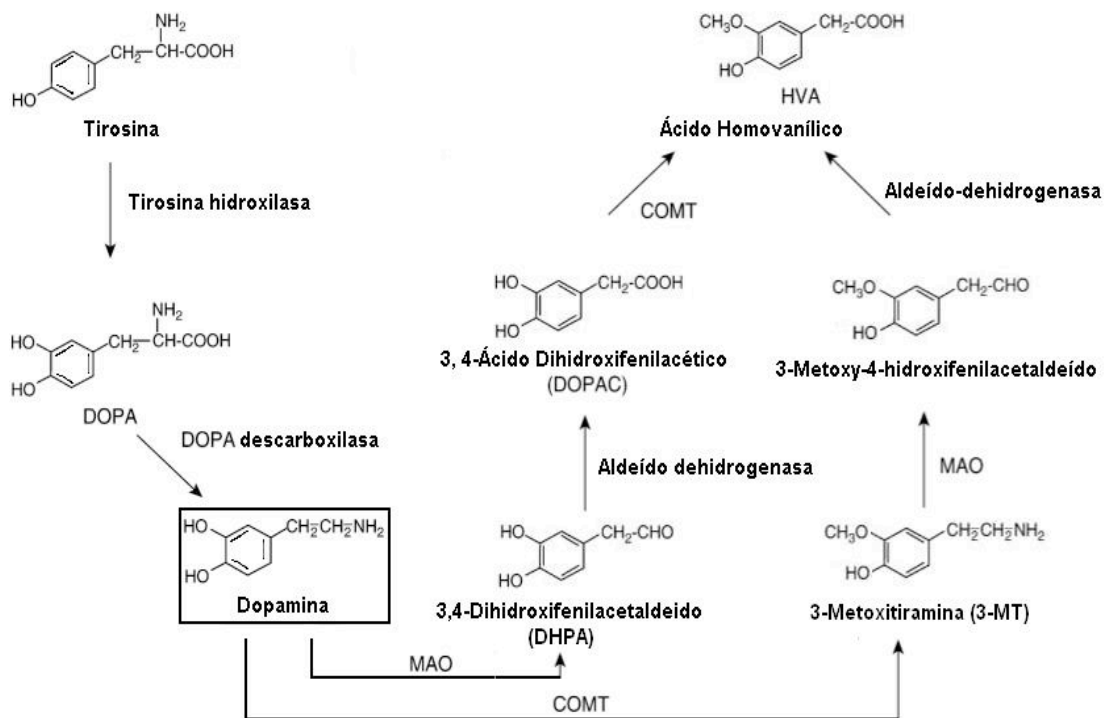


Figura 14. Representación gráfica de la vía de síntesis y degradación de la DA, donde se pueden observar los pasos y enzimas relacionadas en la síntesis y degradación de la DA.

Por lo anterior los mecanismos degradativos previenen la acumulación excesiva de catecolaminas a través de dos principales enzimas de degradación: la catecol orto metiltransferasa (COMT) y la monoamino oxidasa (MAO). La COMT (relacionada directamente con la DA) es una enzima dependiente de magnesio que cataliza la transferencia de un grupo metilo desde la S-adenosil-metionina (SAM) a la posición 3 del grupo hidroxilo. Por su parte la MAO cataliza la deaminización oxidativa de las monoaminas y a la fecha dos diferentes tipos de esta enzima han sido identificados: la A y la B. La MAO_A se relaciona principalmente con la serotonina (5-HT), la NE y la Epi, mientras que la MAO_B degrada preferencialmente la benzilamina y la β-feniletilamina, cabe resaltar que la DA no hace diferencia entre la MAO_A y la MAO_B entre ratas y humanos (Feldman, Meyer & Quenzer, 1996) (ver Tabla 1).

SUSTRATOS	ENZIMAS	PRODUCTO
Tirosina	Tirosina hidroxilasa	L-3-4 Dihidroxifenilalanina (L-DOPA)
Dopa	Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos	Dopamina
Dopamina	Dopamina-β-hidroxilasa	Norepinefrina
Norepinefrina	Feniletanolamina N-metiltransferasa	Epinefrina
Dopamina	MAO	3,4-Dihidroxifenilacetaldeido (DHPA)
Dopamina	Catecol orto metiltransferasa (COMT)	3-Metoxitiramina (3-MT)
DHPA	Aldeído dehidrogenasa	Ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC)
3-MT	MAO	3-Metoxi-4-hidroxifenilacetaldeido (MHPA)
DOPAC	COMT	Ácido homovanílico (HVA)
MHPA	Aldeído dehidrogenasa	Ácido homovanílico (HVA)

Tabla 1. Tabla derivada de Feldman, Meyer & Quenzer (1996) que muestra las enzimas involucradas en la biosíntesis y degradación de la dopamina.

En el clásico mapeo de Fluxe, Hokfelt, Johansson, Jonsson, Lidbrink & Ljungdahl (1974) se designaron los diversos grupos de células de DA y NE con la letra A, los grupos de 5-HT con la letra B y las células adrenérgicas con la letra C. De acuerdo a la nomenclatura válida hasta ahora se clasifican los grupos A1-A7 como noradrenérgicos, los A8-A15 como dopaminérgicos y los C1-C3 como adrenérgicos. La DA constituye el 80% de las catecolaminas que se encuentran en el SNC siendo al menos seis las vías que se han descrito: mesoestriatal, mesolímbicocortical, diencefaloespinal, periventricular, incertohipotálamico y tuberohipofiseal, además de las neuronas dopaminérgicas en el bulbo olfatorio y la retina. El sistema mesoestriatal y mesolímbico cortical se originan desde tres grupos mesoencefálicos de grupos celulares localizados en los campos

retorubrales, la sustancia nigra y el área ventral tegmental respectivamente designados como A8, A9 y A10 (de acuerdo a la misma nomenclatura de Fluxe). Los otros grupos celulares que muestran proyecciones dopaminérgicas (A11-A15) ocupan varias partes del diencefalo, la porción más caudal (A11) es el origen de las proyecciones descendentes hacia la médula espinal, mientras que los otros grupos envían proyecciones más cortas hacia el diencefalo y las áreas circunhipotálamicas y circunhipofisiales. Las neuronas dopaminérgicas del bulbo olfatorio (A16) son una subpoblación de las células periglomerulares y se localizan en su mayoría en el área periglomerular. En la retina el grupo A17 consiste en una población difusa de células amácrinas distribuidas en la capa interna (Descarries & Mechawar, 2008).

No obstante todo lo anteriormente expuesto, para fines del presente trabajo únicamente serán descritas más puntualmente cuatro proyecciones correspondientes a los siguientes sistemas:

- 1) Vía mesoestriatal
- 2) Vía mesolímbica
- 3) Vía mesocortical
- 4) Vía tuberohipofiseal

Las proyecciones de la vía mesoestriatal se originan desde el cerebro medio en la sustancia nigra pars compacta (SNc) que inerva el núcleo estriado (caudado-putamen). Esta vía se ha descrito que participa en el control del movimiento y que su degeneración juega un papel determinante en la enfermedad de Parkinson al producir temblores, rigidez y akinesia (Mandel, Grunblatt, Riederer, Gerlach, Levites & Youdim, 2003; Zhou, Chiang & Wang, 1996). Por su parte la vía mesocortical se origina desde el área ventral tegmental (AVT) y de ahí proyecta hacia la corteza. Se ha descrito que esta vía participa en los procesos de aprendizaje y memoria (Routtenberg, 1979). La vía mesolímbica se origina desde el AVT y proyecta hacia el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio y algunas zonas del sistema límbico. Este sistema ha sido relacionado con las conductas motivadas y las adicciones (Adinoff, 2004; Kufahl, Li, Risinger, Rainey, Wu, Bloom, Li, 2005; Maldonado, 2003). Finalmente la vía tuberohipofiseal se origina desde los núcleos paraventricular y arcuato del hipotálamo, sus proyecciones permiten que la

DA sea transportada a la pituitaria anterior y permite la inhibición de la hormona prolactina que se encuentra relacionada con la secreción de leche durante la maternidad y la conducta sexual (Petty, 1999; Schmitt, Laubie, Poignant, Krikorian, Evrard, Freyria & Arnaud, 1978).

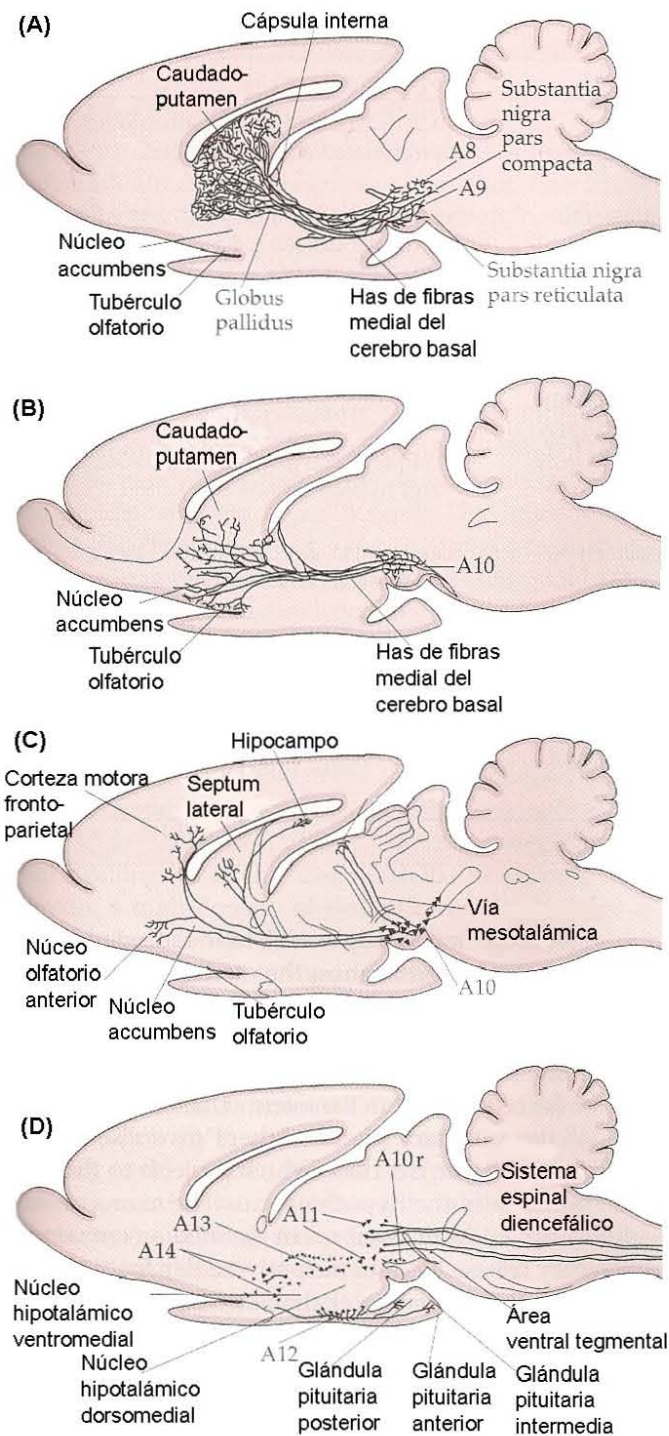


Figura 15. Representación esquemática modificada de Feldman, Meyer & Quenzer (1996) de las principales vías

dopaminérgicas en el cerebro de la rata. Los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas se representan con triángulos y las fibras axonales con líneas sólidas. La figura (A) representa al sistema Dorsal mesoestriatal (nigroestriatal), la (B) al sistema ventral mesoestriatal (mesolímbico), la (C) al sistema mesolímbocortical y mesodiencefálico (mesotalámico), la (D) de a los sistemas periventricular, diencefaloespinal, incertohipotalámico y tuberohipofiseal. Los grupos A8-A15 representan los los grupos de células dopaminérgicas a partir de la descripción de Fluxe et al. (1974).

2.2. RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS Y SU FUNCIÓN

La primera clasificación de receptores dopaminérgicos fue propuesta basada en la combinación de criterios farmacológicos y bioquímicos. Dos tipos de receptores dopaminérgicos fueron identificados basados en las diferencias en la especificidad hacia las distintas drogas y mecanismos de señalización, las ahora familias D₁-like y D₂-like. Actualmente se ha mostrado que la DA tiene efecto sobre receptores con siete dominios transmembranales acoplados a proteínas G (Vallone, Picetti & Borrelli, 2000) y se han agrupado en las dos familias anteriormente mencionadas (Missale, Nash, Robinson, Jaber & Caron, 1998). Las vías de señalización de los receptores de DA están principalmente relacionadas con la activación o inhibición de la vía del AMPc y la modulación de CA⁺⁺ (Griffon, Pilon, Sautel, Schwartz & Sokoloff, 1997; Guiramand, Montmayeur, Ceraline, Bhatia, & Borrelli, 1995; Niu & Canlon, 2006; Yamashita & Isa, 2003).

2.2.1. FAMILIA D₁-like

La familia D₁-like esta compuesta por los subtipos de receptores D₁ y D₅ que están asociados con la activación de la adenilato ciclasa (AC) en membranas retinales y estriatales (<http://www.iuphar-db.org>). Los fármacos existentes en la actualidad pueden, por su afinidad diferencial, discriminar fácilmente de la

familia D₁-like de la familia D₂-like, sin embargo, es difícil hallar un compuesto selectivo para un subtipo de receptor específico. Se ha mostrado que el gen que codifica a los receptores D₁-like (D₁ y D₅), a diferencia de la estructura genómica de los receptores D₂-like (D₂, D₃ y D₄), no contiene intrones, la expresión está ampliamente distribuida y mantiene una tasa muy alta. (Nguyen, Bard, Jin, Taruscio, Ward, Kennedy, Weinshank, Seeman & O'Dowd, 1991; Sunahara, Niznik, Weiner, Stormann, Brann, Kennedy, Gelernter, Rozmahel, Yang, Israel, Seeman & O'Dowd, 1990; Weinshank, Adham, Macchi, Olsen, Branchek & Hartig 1991). Así mismo se describió que esta familia de receptores (D₁-like) modula los niveles de potasio dadas las observaciones experimentales donde se mostró que son capaces de incrementar el flujo de potasio en las células de la retina del pollo, sin embargo, en experimentos con roedores se mostró que inhiben el influjo de calcio en neuronas estriatales (Missale et al., 1998; Vallone, Picetti & Borrelli 2000). Específicamente el gen que codifica para el receptor D₁ es una cadena proteica de 446 aminoácidos, se expresa principalmente en el caudado-putamen, el tubérculo olfatorio, núcleo accumbens, corteza cerebral y amígdala (Missale et al., 1998). Los receptores D₁ se acoplan positivamente a una proteína G (G_S) por lo que son descritos como reguladores positivos del AMPc, es decir que promueven su formación, por lo que su activación resulta en la estimulación de la proteincinasa A (PKA), la cual fosforila proteínas citoplasmáticas y nucleares, lo que trae como consecuencia el metabolismo celular incluyendo la función de los canales iónicos (Artalejo, Ariano, Perlman & Fox, 1990). No obstante también se ha propuesto que existe otro tipo de receptores D₁ que muestran un mecanismo relacionado más bien con el incremento de fosfoinosítidos en el SNC (Undie, Weinstock, Sarau & Friedman, 1994). Por su parte el gen para el receptor D₅ tiene un patrón de expresión más limitado que el receptor D₁ ya que sólo se ha reportado en el hipocampo, núcleo mamilolateral y núcleo parafascicular del tálamo (Missale et al., 1998; Vallone, Picetti & Borrelli, 2000).

2.2.2. FAMILIA D₂-like

La familia de receptores D₂-like incluye a los subtipos D₂, D₃ y D₄ y ha sido

asociada con inhibición de la adenilato ciclasa (AC) (<http://www.iuphar-db.org>). Sin embargo, parece ser que dentro de la misma familia no todos los subtipos de receptores son igual de efectivos para la inhibición de la AC ya que los receptores D₃ parecen ser menos efectivos que los receptores D₂ (Griffon et al., 1997; Missale et al., 1998; Vallone, Picetti & Borrelli, 2000; Wolf & Kapatos, 1989). El subtipo de receptor D₂ fue el primero en aislarse y debido a la secuencia de nucleótidos (1245) y a sus residuos proteicos (415) este receptor recibe el nombre de D_{2S} o receptor D₂ corto. Posteriormente fue clonada una variante de este receptor en varias especies y fue nombrado como D_{2L} (D₂ Largo).

La familia de receptores D₂-like se acopla a proteínas G (principalmente G_i) para modular diversos efectores (Cooper, Bloom & Roth, 2002), por ejemplo los receptores D_{2S} y D_{2L} pueden activar diferencialmente las corrientes de calcio, activando o inhibiendo, dependiendo del tipo de proteína G (G_i o G_o) (Wolfe & Morris, 1999). Esta activación o inhibición de las corrientes de calcio ha sido descrita como un paso importante en la biosíntesis de la DA ya que estos receptores se encuentran localizados pre y postsinápticamente. En otras palabras la TH, la principal enzima limitante de la síntesis de DA, depende de la activación de la proteincinasa dependiente de calcio calcio/calmodulina (Vallone, Picetti & Borrelli, 2000; Wolfe & Morris, 1999).

El gen D₂-R esta compuesto por ocho exones de los cuales siete codifican (Guiramand, Montmayeur, Ceraline, Bhatia & Borrelli, 1995; Le & Bloch, 1991). El sexto exón muestra una forma alternativa ya que inserta 29 aminoácidos extra los cuales conforman la forma D_{2L} del receptor. Los receptores D₂ se localizan principalmente en el caudado-putamen; tubérculo olfatorio y núcleo accumbens. Sin embargo, también se localiza en la sustancia nigra pars compacta y el área ventral tegmental. Estas regiones corresponden a los núcleos donde se encuentran las células dopaminérgicas y sus proyecciones a distintas regiones del sistema nervioso central, por lo cual se infiere que estos receptores se encuentran preferencialmente en la presinapsis, a diferencia de los receptores D₁-like los cuales se han reportado postsinápticamente (Avgustinovich & Nikulina, 1992; Fox, Mansour, Thompson, Bunzow, Civelli & Watson, 1993; Hall, Sedvall, Magnusson, Kopp, Halldin & Farde, 1994; Meador-Woodruff, Mansour, Civelli & Watson, 1991;

Vincent, Khan, & Benes, 1993).

El gen que codifica para el receptor D₃ se conoce como D3-R y se compone de una proteína de 446 aminoácidos que fue clonada del cDNA obtenido del SNC de la rata (Livingstone, Strange & Naylor, 1992; Sokoloff, Giros, Martres, Bouthenet & Schwartz, 1990). Se han descrito algunas variantes de este tipo de receptor (corto y largo), sin embargo, se ha mostrado que no son funcionales (Giros, Martres, Pilon, Sokoloff & Schwartz, 1991; Krebs, Sautel Bourdel, Sokoloff, Schwartz, Olie, L^o & Poirier, 1998). La distribución de los receptores D₃ es aún más limitada, ya que se remite a la isla de la Calleja, algunos núcleos septales, tálamo, cerebelo y sustancia nigra. Se ha descrito que estos receptores son en mayoría postsinápticos (Levant, 1998)

El gen D4-R esta compuesto de cinco exones que codifican y generan una proteína de 387 aminoácidos en la rata y 419 en el humano. Se han logrado identificar algunas variantes de este tipo de receptor (Niznik & Van Tol, 1992), así como algunas de sus propiedades farmacológicas y moleculares (Oak, Oldenhof & Van Tol, 2000). Finalmente se ha postulado que estos receptores se encuentran en la corteza frontal, amígdala, hipocampo, hipotálamo y mesencéfalo (Ariano, Wang, Noblett, Larson & Sibley, 1997; Defagot & Antonelli, 1997; Matsumoto, Hidaka, Tada, Tasaki & Yamaguchi, 1995).

Los receptores de DA (tanto los D₁-like como los D₂-like) muestran un funcionamiento altamente regulado por medio de las dos familias existentes, su localización pre y postsináptica permite que diversas drogas puedan producir efectos diferenciales e influenciar la formación de la proteína DARPP-32 la cual juega un papel fundamental en la transducción de la señal de neuronas GABA en el estriado (Harsing & Zigmond 1997).

Con lo que respecta a las funciones de los receptores dopaminérgicos, los efectos motores han sido de los más ampliamente descritos. Se ha mostrado que la degeneración de células dopaminérgicas y la disminución de la DA circundante esta asociado con el mal de Parkinson (Cortes, Camps, Gueye, Probst & Palacios, 1989; Costentin, 1995). Se ha mostrado también que tras la administración de agonistas y antagonistas dopaminérgicos se afectan conductas motoras como la locomoción (Ponzio, Algeri, Garattini, Cioce, Rusconi, Sacchetti, Manuel, Notelle, Duvert & Legeai, 1987; Sershen,

Hashim, Harsing & Lajtha, 1991; Treseder, Smith & Jenner, 2000), olfateo y acicalamiento en ratas y ratones (Hoffman & Beninger, 1985; Molloy & Waddington, 1985; Starr & Starr, 1986). Generalmente los agonistas de la DA incrementan la cantidad de neurotransmisor e incrementa la actividad locomotora mientras que los antagonistas decrementan la DA y por ende decrementan la actividad locomotora. Sin embargo, este esquema de acción depende de la dosis administrada ya que a dosis bajas los agonistas dopaminérgicos decrementan los niveles de DA debido a la activación de los receptores presinápticos (Lokhandwala & Steenberg, 1984; Oit-Marand, Borrelli & Gonon, 2001; Zharikova & Godukhin, 1985).

Se ha mostrado que la administración de dosis bajas de agonistas D₂-like producen un decremento en la actividad locomotora, este efecto se debe a la estimulación presináptica lo que repercute en bajos niveles de DA y por lo tanto reducción locomotora (Ponzio et al., 1987b; Treseder, Smith & Jenner, 2000). Por otra parte la administración de antagonistas con afinidad por los receptores D₁-like y D₂-like producen decrementos en la actividad locomotora (Le, Tomkins, Higgins, Quan & Sellers, 1997). Cuando son administradas dosis altas de estos fármacos se produce catalepsia y los animales muestran una posición anormal durante la vida media del fármaco (Puglisi-Allegra & Cabib, 1988; Verma & Kulkarni, 1992). Por otra parte la administración de agonistas D₂-like y D₁-like producen sinergismo ya que al administrar agonistas juntos se observa más intensidad en las respuestas registradas (como conductas estereotipadas) que al administrar un solo fármaco (Wanibuchi & Usuda, 1990). Estudios recientes con ratones knock out han mostrado que la ausencia de los receptores D₁-like tiene efectos sobre la conducta motora, pero los resultados aún no son concluyentes (Centonze, Grande, Saulle, Martin, Gubellini, Pavón, Pisani, Bernardi, Mortalla & Calabresi, 2003; Dracheva & Haroutunian, 2001; Gomeza et al., 1999). Sin embargo, estos hallazgos permitieron postular una interacción más compleja de los receptores DAérgicos en la regulación del movimiento voluntario, especialmente el subtipo de receptor D₁. Por otra parte el *knock out* de los receptores D₂ produce marcados efectos motores en ratones, estos efectos principalmente son la reducción e incoordinación del movimiento así como la disminución en la conducta de olfateo (Aiba, 1999; Boulay, Depoortere,

Perrault, Borrelli & Sanger, 1999; Clifford et al., 2001; Nally et al., 2004). La manipulación de los genes que codifican a los receptores D₃ y D₄ también muestran efectos motores, sin embargo, el knock out de los receptores D₃ trae consigo hiperlocomoción, lo que concuerda con estudios con agonistas (Khroyan, Fuchs, Baker & Neisewander, 1997) y antagonistas (Boulay, Depoortere, Rostene, Perrault & Sanger, 1999); mientras que la inactivación de los receptores D₄ produce reducción de la locomoción (Vallone et al., 2000).

La participación de este sistema sobre los procesos patológicos en el humano se ha relacionado con el Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), este padecimiento se presenta principalmente en niños afectando del 8 al 12% de la población infantil mundial (Biederman & Faraone, 2005) e incluye la incapacidad de poder mantener los procesos de atención sostenida y selectiva por periodos largos de tiempo, así como hiperactividad y distracción (Biederman & Faraone, 2005; Pliszka, 2005; Viggiano, Ruocco & Sadile, 2003).

3.1. MODULACIÓN DOPAMINÉRGICA DE MECANISMOS DE ESTIMACIÓN TEMPORAL

Como se mencionó en el primer capítulo de este manuscrito, la explicación de las causas materiales en el área de la estimación temporal de intervalo se ha enfocado en las estructuras neurales que le subyacen, de manera que a partir de Maricq, Roberts & Church (1981), se han publicado evidencias empíricas que proponían al sistema dopaminérgico como el principal orquestador del proceso de estimación de tiempo. En este trabajo, identificado como el parteaguas para el planteamiento de la *teoría dopaminérgica*, se evaluaron los efectos del agonista dopaminérgico no específico metanfetamina en dos tareas de estimación temporal: procedimiento de pico y discriminación temporal con el fin de explorar los cambios en el reloj interno a partir de las variaciones que se dieran en las medidas de tendencia central (T_{50}) para cada uno de los paradigmas experimentales. Posterior a sus manipulaciones experimentales los autores observaron reducciones tanto en el tiempo pico como en el punto de bisección, esto les llevó a inferir que el incremento de la disponibilidad efectiva de dopamina incrementaba la velocidad del reloj, sin embargo pese a que los análisis de los T_{50} para ambos procedimientos soportaban la afirmación del grupo de investigación, no ocurría lo mismo con los análisis de la Fracción de Weber, ya que estos últimos valores no eran constantes.

Posteriormente, en 1983, el mismo grupo de investigación publicó un segundo artículo que completó la propuesta teórica acerca de la modulación, a la baja, de la velocidad del hipotético reloj interno por vía dopaminérgica con la administración, de una sola dosis (0.12 mg/kg), del antagonista inespecífico haloperidol, con mayor afinidad al sistema dopaminérgico (Maricq & Church, 1983). Los resultados de su investigación mostraron un desplazamiento a la derecha de las medidas de tendencia central lo que se interpretó como un decremento en la velocidad del hipotético reloj interno dada la disminución de los niveles disponibles de dopamina.

Ambos resultados fundamentaron e impulsaron una teoría dopaminérgica de la estimación temporal que asumió, sin crítica alguna, los postulados básicos

acerca de la manipulación del hipotético reloj interno por los niveles disponibles de dopamina.

A pesar de que el paso lógico siguiente, dados estos resultados, sería tratar de refutar la teoría utilizando diferentes paradigmas temporales y curvas dosis-respuesta con diversos fármacos dopaminérgicos más específicos; casi inmediatamente, se realizó un estudio (Meck, 1986) donde se administraron diferentes neurolépticos en animales entrenados en tareas de estimación temporal inmediata encontrando que, aquellos que presentaban mayor afinidad por la familia de receptores D₂-like, producía un efecto temporal más pronunciado. Aunque este resultado parecía congruente, no fueron utilizados diferentes agonistas dopaminérgicos, no se establecieron curvas dosis-respuesta, ni se evaluaron las medidas de ejecución (tasa, Fracción de Weber, limen), solamente las medidas de tendencia central. Este hallazgo resultó lapidario para aquellos otros grupos que intentaban mostrar resultados contradictorios y se estableció como el principal axioma de la teoría de la modulación dopaminérgica de la estimación temporal en el rango de segundos a minutos.

A partir de estos años iniciales la teoría dopaminérgica fue aceptando los datos que soportaban su hipótesis (Buhusi & Meck, 2002; Cheung, Bezzina, Hampson, Body, Fone, Bradshaw & Szabadi, 2007a; Frederick & Allen, 1996; Harper, Bizo & Peters, 2006; Meck, 1983) y construyendo un supuesto mapa de interacción neurofisiológica de la estimación temporal.

No fue sino hasta 1996 cuando se propone oficialmente que el circuito fronto-estriatal es el centro del procesamiento de la información temporal en el rango de segundos a minutos (Meck, 1996). Se planteó que en este circuito se daba la transformación de un tiempo objetivo en un tiempo subjetivo que, de acuerdo a la Teoría de la expectancia escalar, consistía en estimados basados en las pulsaciones del hipotético reloj interno, en otras palabras, el circuito fronto-estriatal consistía en sí mismo en el principal reloj biológico para este tipo de estimación temporal.

3.2. CONTRAPARTES DE LA TEORÍA DOPAMINÉRGICA DE LA ESTIMACIÓN TEMPORAL

Pese a todo lo que se expone en el apartado 3.1, existe una contraparte en evidencias empíricas que cuestionan el papel hegemónico de la dopamina en la estimación temporal de intervalo, dividiendo prácticamente en dos a los grupos de investigación en el área, una que con sus resultados sustenta la teoría dopaminérgica y otra que cuestiona la consistencia de postulados (Body, Asgari, Cheung, Bezzina, Fone, Glennon, Bradshaw & Szabadi, 2006; Body, Cheung, Bezzina, Asgari, Fone, Glennon, Bradshaw & Szabadi, 2006; Cheung, Bezzina, Asgari, Body, Fone, Bradshaw & Szabadi, 2006; Cheung, Bezzina, Hampson, Body, Fone, Bradshaw & Szabadi, 2007b; Chiang et al., 2000b; Drew et al., 2007; Santi, Coppa & Ross, 2001; Taylor, Horvitz & Balsam, 2007; Ward, Kellendonk, Simpson, Lipatova, Drew, Fairhurst, Kandel & Balsam, 2009). Uno de los casos más ilustrativos e interesantes son los hallazgos de Chiang et al. (2000b) donde administraron el inhibidor de la recaptura de catecolaminas e inductor de la liberación de catecolaminas y serotonina, d-anfetamina, en dos diferentes procedimientos operantes de estimación temporal: bisección temporal y el programa psicofísico de operante libre (*Switch*). En esta manipulación experimental los autores obtuvieron una reducción significativa del punto de indiferencia en la tarea de estimación temporal inmediata (*Switch*), lo cual sería consistente con los postulados de la teoría dopaminérgica en la inferencia de que el organismo se encuentra sobreestimando el tiempo objetivo. No obstante en el caso de la tarea correspondiente a la estimación retrospectiva (bisección temporal) no hubo desplazamiento de las funciones psicofísicas.

Mientras tanto, Taylor, Horvitz & Balsam (2007), observaron los efectos de la anfetamina en el procedimiento de Pico; en un primer análisis, con un ajuste de los datos a una curva Gaussiana, parecía que el fármaco decrementaba los tiempos pico tal y como lo predecía la teoría dopaminérgica. Sin embargo, en un segundo análisis que contemplaba los inicios (starts) y detenciones

(stops)², reportaron que no era un desplazamiento global de las respuestas el que ocurría, como mostraba el análisis Gaussiano, sino que eran más bien los inicios (starts) en el cambio de un estado de no respuesta, a un estado de alta respuesta los que exhibían más tempranamente los sujetos. Sin embargo, las detenciones de su respuesta permanecían invariantes, la disociación de los inicios como las detenciones por la administración de la Anfetamina se contraponen a la teoría dopaminérgica en tanto que, de ser un efecto puramente temporal el que produce el fármaco tanto los inicios como las detenciones en las transiciones descritas, deberían desplazarse de manera conjunta.

Por otra parte Cheung et al. (2006), administrando el mismo fármaco que el equipo de Taylor, Horvitz & Balsam (2007), mostraron que el efecto temporal (reducción significativa del punto de indiferencia equivalente a una aceleración del hipotético reloj interno) se debía principalmente a la estimulación, no de los receptores D₂, sino de los receptores D₁. De acuerdo con la propuesta teórica de la modulación dopaminérgica del reloj, los principales responsables de la velocidad de éste son los receptores D₂. Bajo este argumento, independientemente del fármaco que se administrara, los receptores D₂ serían los principales moduladores de los efectos en reloj, ya que independientemente de su afinidad principal sería capaz de activar, directa o indirectamente, a estos receptores. Dentro de esta perspectiva los hallazgos de Cheung y colaboradores ponen en tela de juicio la hegemonía de los receptores D₂ en el proceso de estimación temporal. En la misma tónica, Drew et al. (2007) realizaron un estudio con ratones transgénicos que sobreexpresaban, en el cuerpo estriado, los receptores D₂ observando que dicha manipulación genética conllevaba efectivamente a efectos en la conducta de los sujetos bajo un procedimiento de pico, pero que tenían sus sustentos reales en alteraciones motivacionales y atencionales dejando abierta la posibilidad de que en este modelo de sobreexpresión de receptores D₂ sea otro el mecanismo neurofisiológico que regule la conducta temporal.

² Esto se refiere a los puntos de cambio o transiciones, de la conducta de los organismos, hacia estados de alta tasa de respuesta (inicios o starts) y fuera de ellos (detenciones o stops).

Finalmente Harper, Bizo & Peters (2006) demostraron que el efecto de los fármacos en la conducta temporal dependían, además de su afinidad, de la demora entre la presentación de los estímulos a estimar. Esto les permitió concluir que, bajo ciertas condiciones, es factible que los fármacos dopaminérgicos, afines a los receptores D₂, generen efectos en la conducta de discriminación temporal.

3.2.1. EXPLICACIONES ALTERNATIVAS DE LA MODULACIÓN DOPAMINÉRGICA DE LA ESTIMACIÓN TEMPORAL

Con base en el segundo capítulo y con lo expuesto en los apartados anteriores, se pone de manifiesto que el sistema dopaminérgico es demasiado general ya que se encuentra significativamente involucrado en varios procesos (i.e. locomoción, atención, recompensa, entre otros) de manera que es factible reconocer, en los estudios basados en manipulaciones dopaminérgicas, que puede estarse afectando no solamente un mecanismo de un reloj interno que, inclusive a la fecha, suponemos hipotético sino que otros procesos cognitivos y no cognitivos podrían también involucrarse en una interacción de efectos que, en conjunto, podrían generar una aparente aceleración o desaceleración de este mecanismo hipotético.

Es así que además de los estudios que se han realizado con fármacos dopaminérgicos mostrando resultados inclusive contradictorios, se han explorado otros sistemas de neurotransmisión que pudieran estar implicados en el mismo proceso, sistemas como la serotonina (Asgari, Body, Bak, Zhang, Rickard, Glennon, Fone, Bradshaw & Szabadi, 2006; Asgari, Body, Zhang, Fone, Bradshaw & Szabadi, 2006; Body, Asgari, Rickard, Zhang, Fone, Bradshaw & Szabadi, 2005; Body, Chiang, Mobini, Ho, Bradshaw & Szabadi, 2001; Body, Chiang, et al., 2002; Body, Kheramin, Ho, Miranda, Bradshaw & Szabadi, 2003; Body, Kheramin, Ho, Miranda-Herrera, Bradshaw & Szabadi, 2004; Body, Kheramin, Mobini, Ho, Velázquez-Martínez, Bradshaw & Szabadi, 2002; Cheung, Bezzina, Body, Fone, Bradshaw & Szabadi, 2007; Chiang, Al-Ruwaitea, Mobini, Ho, Bradshaw & Szabadi, 2000a; Ho, Velázquez-Martínez, Bradshaw & Szabadi, 2002) y acetilcolina (Bouger, Spowart-Manning, Ferrara, Schmidt & van der Staay, 2004; Cheng,

MacDonald, Williams & Meck, 2008; Meck, 2007; Meck & Church, 1987; Ward, Barrett, Johnson & Odum, 2009).

Morrissey et al. (1994) propusieron, empleando el paradigma experimental de pico, que la lesión de las vías ascendentes de la serotonina afectaba la precisión temporal. Así mismo (Body, Cheung, et al., 2006) demostraron, administrando d-amfetamina, no solamente que los receptores D₂ no eran los principales responsables del efecto del fármaco sobre el proceso de estimación temporal, sino que existía una participación significativa de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. Tres años después el mismo equipo de investigación publicó resultados que mostraban que la depleción de las vías serotoninérgicas centrales disminuía el efecto temporal de la anfetamina, no así el de la quinpirola (Body, Cheung, Hampson, den Boon, Bezzina, Fone, Bradshaw & Szabadi, 2009). Dentro de la misma lógica de las aminas biogénicas, encontramos que la noradrenalina ha sido relacionada en los procesos de alertamiento en la estimación temporal al reducirse significativamente el punto de indiferencia, en el procedimiento de *Switch*, después de haber destruido las neuronas centrales noradrenérgicas con la neurotoxina DSP-4 (Al-Zahrani, Al-Ruwaitea, Ho, Bradshaw & Szabadi, 1998).

En el caso de la acetilcolina Meck & Church (1987) realizaron manipulaciones farmacológicas que les permitieron proponer, en palabras de los autores, que el nivel efectivo de ACh fija la velocidad de la comunicación, para la traducción, de las duraciones medidas por el hipotético reloj interno en valores almacenados en una memoria temporal, lo que en otras palabras significaría que existe una modulación colinérgica del contenido de la memoria correspondiente al almacenamiento y recuperación de intervalos. Por otra parte se ha reportado también que la administración prenatal de un suplemento promotor de la ACh produce efectos sobre la estimación temporal en etapas adultas (Cheng, et al., 2008).

3.2.1.1. QUINPIROLA COMO UN MODELO DE SOBRESTIMULACIÓN DOPAMINÉRGICA EN ESTIMACIÓN TEMPORAL

Retomando lo expuesto hasta el momento es pertinente integrar la información en un ejemplo general sobre el papel de la dopamina y su múltiple participación en procesos cognitivos y conductuales.

En un estudio previo realizado por Paz-Trejo, Sánchez-Castillo, Aguayo & Velázquez-Martínez (2008) se evaluaron los efectos de la quinpirola en la tarea de estimación temporal inmediata Operante Libre descrita anteriormente. A pesar de que dicho experimento no forma parte de las bases de la teoría dopaminérgica de la estimación temporal de intervalo, proporciona evidencia empírica a favor de la existencia de más de un efecto ordenado provocado a partir de la estimulación del sistema dopaminérgico, siendo así un ejemplo integral de lo que se ha expuesto hasta ahora.

Previo al estudio mencionado en el párrafo anterior, Cheung et al. (2007a) realizaron, en ratas hembras, una evaluación de los efectos de la quinpirola en el procedimiento de *Switch* administrando dosis subcutáneas de 0.02, 0.04 y 0.08 mg/kg obteniendo una reducción significativa del T_{50} con las dos dosis más altas del fármaco (ver Figura 16) sin efectos significativos en la Fracción de Weber y una tendencia, no significativa, de reducción de la tasa total de respuesta comprobando además que los efectos aparentes sobre la estimación temporal pueden ser atribuidos a la estimulación preferente de los receptores D_2 .

Dado que las dosis administradas por el grupo de investigación mencionado en el párrafo anterior, pese a ser logarítmicas, aparentemente respondían a una ventana reducida de dosis del fármaco, sugerían la necesidad de una exploración más amplia en dosis más bajas y más altas del fármaco, con el fin de aportar más información acerca de los efectos de este agonista dopaminérgico.

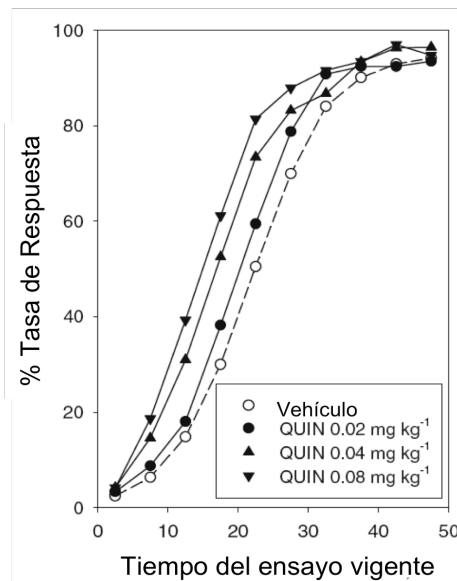


Figura 16. Gráfica tomada de Cheung et al. (2007a) donde se muestran los efectos de las tres dosis de quinpirola administradas en su procedimiento experimental. En la figura se observa un cambio ordenado dosis-dependiente de las funciones en un desplazamiento a la izquierda con respecto a los controles y que es estadísticamente significativo para las dos dosis más altas.

Así Paz-Trejo et al. (2008) exploraron adicionalmente las dosis de 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg administradas intraperitonealmente en un grupo de 10 ratas macho de la cepa Wistar entrenadas en el procedimiento experimental de *Switch*, contrabalanceando la asignación de los operandos A y B en las palancas izquierda y derecha; cada dosis se administró 5 veces aleatorizando entre ellas sesiones de entrenamiento y administración de solución salina. En la Figura 17 se muestran, en conjunto, las funciones de los promedios, de las ejecuciones de los sujetos, obtenidos en cada condición del experimento de Paz-Trejo et al. (2008) donde se observa que existe un aparente desplazamiento de las funciones hacia la izquierda en las dosis bajas concomitante con un decremento dosis-dependiente de las tasas de respuestas (esto último explicitado en la Figura 18) que resulta, en el caso de la dosis más alta, en la ausencia del cambio del operando A al operando B para obtener el reforzador provocando así que las funciones para cada uno de los operandos se vuelvan paralelas (ver Figura 19). Pese a que lo que se

explicita en las gráficas es un promedio de las ejecuciones de los sujetos, un Analisis de Varianza de dos vías reveló que no existen diferencias significativas en la condición dosis ($F_{[6, 139]} = 0.0287$ $p > 0.05$) o en la condición operando ($F_{[1, 139]} = 1.443$ $p > 0.05$), sin embargo la interacción entre dosis X operando revelo diferencias estadísticamente significativas ($F_{[6, 139]} = 6.876$ $p < 0.001$). El analisis a posteriori mostró que en las condiciones control, salina y las dosis de quinpirola 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg, no hay diferencias estadísticamente significativas, lo que indica que las funciones tienen la distribución congruente con el cambio entre operandos por parte de los sujetos (ver apartado 1.7.3.2). Sin embargo en las dos dosis más altas del fármaco (0.3 y 1.0 mg/kg) se observa una diferencia estadísticamente significativa $p < 0.001$ entre las funciones de los operandos A y B, esto implica que los sujetos decremantan el cambio entre operandos que requiere el programa operante.

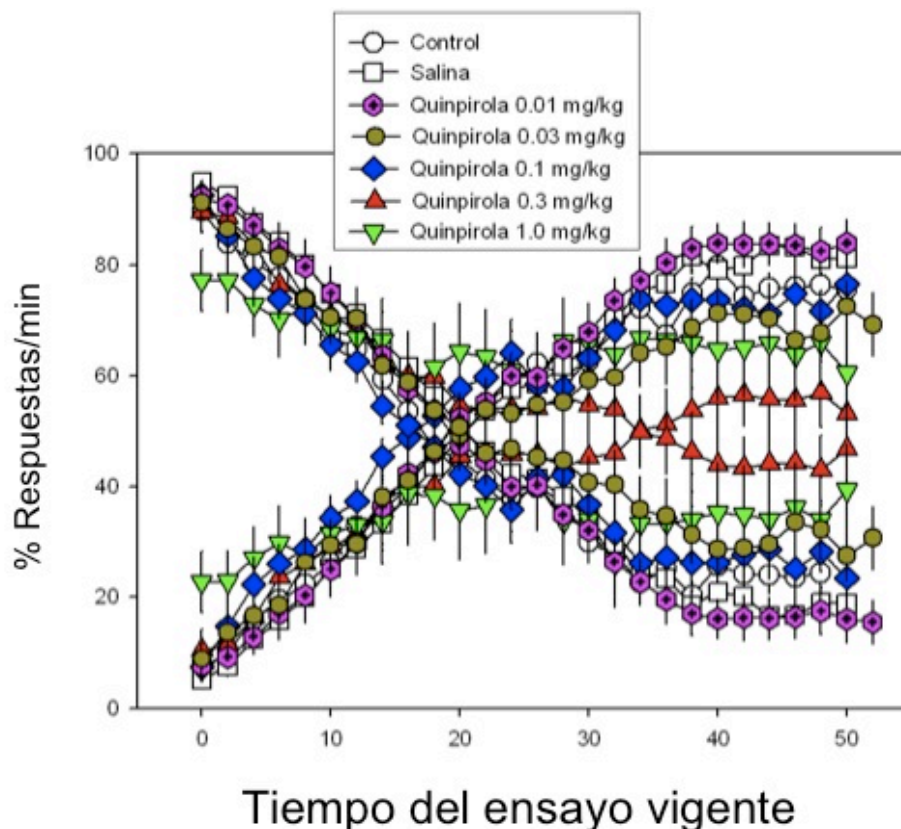


Figura 17. Gráficas tomadas de Paz-Trejo et al. (2008) donde se muestran los resultados obtenidos en su

evaluación de la conducta temporal inmediata bajo los efectos de diferentes dosis de quinpirola (0.01, 0.03, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg)

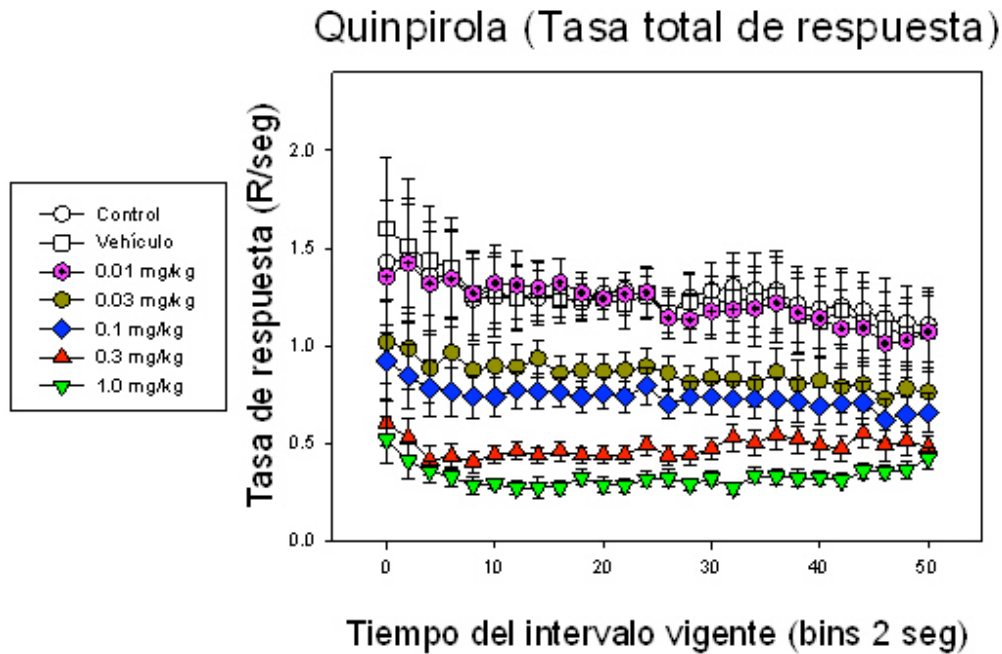


Figura 18. Gráfica que muestra el decremento dosis dependiente de las tasas de respuesta en el procedimiento de *Switch* en Paz-Trejo et al. (2008).

Todo lo anterior permitió a los autores inferir que los efectos aparentes de reloj, dados por la estimulación de los receptores D2, responden en primera instancia, a un decremento dosis dependiente de la tasa de respuesta, lo que sería consistente con la publicación de Cheung et al. (2007a) en términos de la misma tendencia (no significativa) que obtuvieron en su experimento. Esto sería explicado en términos de una probable cruce de curvas dosis-dependientes de diferentes procesos conductuales, que involucran la locomoción y la estimación temporal.

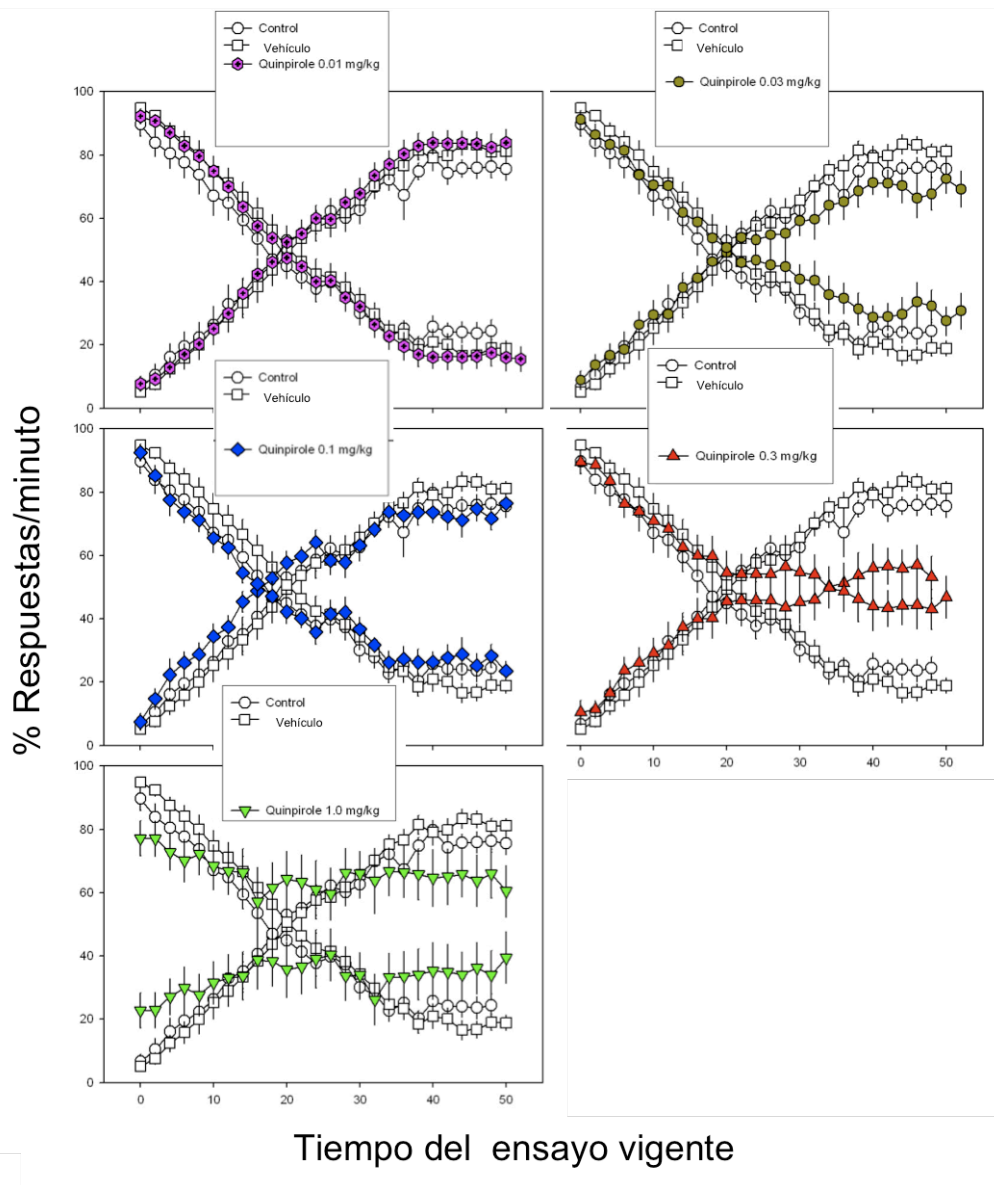


Figura 19. En esta figura se muestran, en cada panel, los efectos conductuales de cada una de las dosis administradas por Paz-Trejo et al. (2008) (0.01, 0.03, 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg) comparadas contra los controles. En las dosis más bajas (0.01 y 0.03 mg/kg) se observa que las funciones de controles y de droga se encuentran prácticamente sobrelapadas, hasta que en la dosis intermedia (0.1 mg/kg) se observa un aparente desplazamiento a la izquierda de la función correspondiente a la droga lo que sería coherente con lo propuesto por la teoría dopaminérgica. Sin embargo, conforme las dosis administradas del agonista dopaminérgico se incrementaron,

se dieron alteraciones que parecían implicar una dificultad en los organismos para cambiar satisfactoriamente de un operando a otro; en la dosis de 0.3 mg/kg se observa, a partir de donde debiera ocurrir la intersección de funciones, una aleatorización de respuestas entre ambos operandos que hace difícil el poder diferenciar las funciones. Finalmente, en la dosis más alta (1.0 mg/kg) se produjo un paralelismo de las funciones de los operandos A y B, lo que podría denotar una probable fijación conductual de respuesta en el primer operando (A).

No obstante todo lo anteriormente discutido y centrando nuestra atención en la Figura 19 puede hacerse una inferencia que va más allá de una disminución ordenada de la tasa total de respuesta de los animales. A partir de esto, podríamos proponer que la estimulación de los receptores D_2 (véase Cheung et al., 2007a), bajo condiciones experimentales similares, facilita en dosis bajas la transición entre estados conductuales mientras que las dosis altas producen el efecto contrario. Esta propuesta responde a lo expuesto en la Figura 17 donde la administración de la dosis más alta del fármaco produjo que los animales fueran incapaces de migrar del operando A al operando B, pero mantuvieran diferencias del porcentaje de respuestas entre ambos operandos. Esta última observación fue facilitada gracias a que el procedimiento experimental usado por los autores, a diferencia de pico (véase apartado 1.7.3.2), es más explícito en sus funciones psicofísicas para mostrar las transiciones entre los estados conductuales. Esto permite precisar que el efecto motor producido por el fármaco es un efecto dirigido solamente hacia el primer operando de respuesta (A) ya que en las gráficas se mantienen diferenciados ambos operandos, dejándonos inferir una probable fijación conductual en el primer operando.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Para comenzar este apartado final del manuscrito parafrasearé el tema central del artículo de Chamberlain, Muller, Robbins & Sahakian (2006) donde apuntan que, a pesar de que varios de los procesos cognitivos (incluyendo en la actualidad al proceso de estimación temporal de intervalo) han pretendido ser explicados a partir de un sistema de neurotransmisión hegemónico, es importante tener la noción de que puede haber un solapamiento funcional importante entre los sistemas. De esta manera se reconoce que los neuroquímicos no ejercen una influencia generalizada en la cognición y que sus efectos pueden ser, hasta cierto punto, dissociables. Sin embargo, es en este último argumento donde debemos ser cautelosos en ubicarnos en una zona intermedia, entre una postura muy general donde al no haber distinción entre procesos cognitivos (i.e. memoria, atención, toma de decisiones), los efectos de los neuroquímicos pudieran parecer desordenados e indiferentes al tipo de tarea en que sean evaluados; y una postura reduccionista que nos lleve a asumir que, el proceso de estimación temporal de intervalo no solamente es independiente de los demás procesos cognitivos, sino que es orquestado por solamente un sistema de neurotransmisión, una red de estructuras específicas y una sola familia de receptores.

En palabras de Cools & Robbins (2004), esto podría concretarse en el reconocimiento de que funciones cognitivas diferentes pueden ser favorecidas por sistemas neurales dissociables que, a su vez pueden tener requerimientos neuroquímicos diferentes, trayendo como consecuencia que las mismas drogas puedan tener efectos cognitivos aparentemente dispares, pero que, no obstante, son efectos dependientes de los niveles neuroquímicos basales de los organismos y la tarea conductual que se utilice. Por ejemplo, en el caso del procedimiento de *Switch*, Chiang, Al-Ruwaitea, Ho, Bradshaw & Szabadi (1998) demostraron que la restricción en el número de cambios entre operandos (A y B) modificaba, no los puntos de indiferencia en las funciones, sino las pendientes de las mismas lo que se veía directamente reflejado en las Fracciones de Weber. Esto último implicaría que es muy probable que en las diferentes modalidades de una misma tarea

temporal, que utilicen los grupos de investigación en el área, se esté evidenciando o bien algún proceso conductual más que otro(s) o diferentes procesos conductuales, lo que directamente repercutiría en las inferencias teóricas y reportes con manipulaciones fisiológicas.

En este último argumento, quisiera referenciar puntualmente los trabajos de Chiang, et al. (2000a, 2000b) donde evaluaron los efectos de la d-anfetamina y el 8-OH-DPAT en dos programas operantes de estimación temporal diferentes: bisección temporal y *Switch*. Ambos programas, a pesar de ser procedimientos utilizados para evaluar la conducta temporal, difieren en el tipo de estimación que evalúan; la tarea de bisección corresponde al tipo de estimación retrospectiva mientras que *Switch* está ubicado en la categoría de programas para evaluar la estimación temporal inmediata. Los resultados de este grupo de investigación fueron bastante interesantes en tanto que el mismo fármaco, administrado en uno y otro programa operante, produjo efectos conductuales aparentemente dispares. En el procedimiento *Switch*, la d-anfetamina redujo significativamente los puntos de indiferencia, sin embargo, en bisección temporal no se observaron efectos significativos para la misma medida psicofísica. Similarmente, en la medida psicofísica que se refiere al periodo del hipotético marcapasos interno (i.e. punto de indiferencia), el 8-OH-DPAT tuvo efectos significativos en el procedimiento *Switch* pero no en el procedimiento de bisección.

En los datos mostrados por el equipo de Chiang, se expresa empíricamente el argumento de los primeros párrafos de esta discusión al mostrar no solamente que no existe un sistema de neurotransmisión hegemónico que regule el proceso de estimación temporal de intervalo, sino que las diversas tareas operantes que se han diseñado para evaluar dicho proceso constituyen, en sí, diferentes demandas al sistema en términos cognitivos y neuroquímicos. Es por esto que no debería extrañarnos el hecho de que un mismo fármaco sea capaz de producir efectos divergentes, en las mismas medidas psicofísicas, en dos tareas operantes diferentes a pesar de que ambas hayan sido diseñadas para evaluar la estimación temporal de intervalo.

A pesar de que los argumentos anteriores han comenzado, poco a poco, a introducirse en el área conceptual de los procesos cognitivos descritos hasta

ahora (i.e. atención, memoria, toma de decisiones), la realidad actual en el campo de explicación del proceso de estimación temporal de intervalo, en el rango de segundos a minutos, ha sido reticente a incluirlas como la regla fundamental del sistema. Esto debido, probablemente, a que aún nos falta fortalecer las bases teóricas en el área que nos permitan comprender cómo el tiempo toma el control de la conducta y, por lo tanto, nos permita diseccionar, de manera pertinente, los elementos que subyacen a este proceso y poder integrar así los hallazgos que se consideran contradictorios en la investigación psicofarmacológica de la estimación temporal de intervalo.

Lo anterior nos llevaría a entender que la estimulación del sistema dopaminérgico puede activar un proceso "A" en primera instancia, pero si la estimulación del sistema continúa o si el ambiente lo requiere, se activará un segundo proceso "B" con características no necesariamente similares y de la misma manera podrían activarse más procesos; sin embargo, la constante activación de los procesos subsiguientes puede repercutir en el nivel óptimo de procesamiento de los procesos anteriores trayendo como consecuencia un problema adaptativo (ver Figura 20). Esto último evidenciado finalmente en el caso de la quinpirola, mencionado en el apartado 3.2.1.1 donde, dependiendo de la dosis administrada del fármaco, se observaron efectos aparentes de reloj, efectos ordenados de motricidad y fijación conductual.

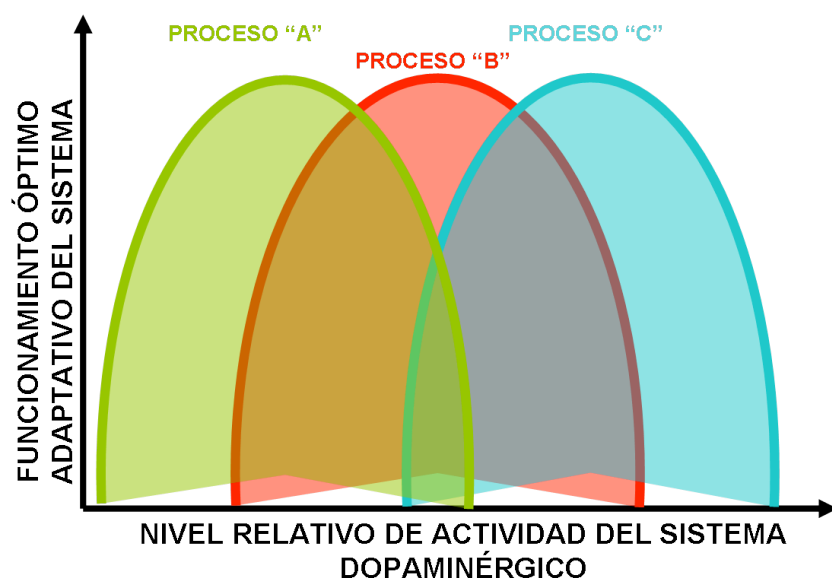


Figura 20. Representación esquemática de la activación diferencial de procesos conductuales de acuerdo al nivel de

activación del sistema dopaminérgico. En el eje de las abscisas se encuentra el nivel relativo de actividad del sistema dopaminérgico y en el eje de las ordenadas se encuentra el funcionamiento óptimo adaptativo del sistema, que se refiere al procesamiento eficiente de información. Cada curva representa un proceso conductual o cognitivo diferenciados, cada uno, por un color. Se puede observar, conforme se incrementa el nivel de actividad del sistema, que el funcionamiento óptimo muestra una función de U invertida y que puede estar sobrelapado funcionalmente con otro proceso.

Todo lo anteriormente expuesto concuerda con el argumento de Chamberlain, et al. (2006) donde propone que el nivel de actividad basal neuroquímico determinará, no solamente la magnitud, sino la dirección de los efectos de los fármacos en diferentes dominios cognitivos.

De esta manera podría proponerse que la controversia, en los hallazgos alrededor de los sustratos neuroquímicos de la estimación de intervalo, pueda deberse a que las manipulaciones psicofarmacológicas de los diferentes grupos de investigación se ubiquen más en una curva que en otra, o inclusive en las intersecciones de las mismas (ver Figura 20).

Esto nos llevaría a entender el proceso de estimación temporal como un proceso complejo, que no depende en su totalidad, de un sistema de neurotransmisión específico. Es decir que este proceso puede representar un caso de oscilaciones, en la actividad de diversos sistemas de neurotransmisión, donde cada uno de ellos aporta un matiz único a la estimación del tiempo. En otras palabras, el sostenimiento de las respuestas puede deberse en parte a la activación dopaminérgica (Drew et al., 2007, Ward et al., 2009), mientras que el *switch* atencional, que permite el inicio de almacenamiento de los pulsos provenientes del marcapasos, puede relacionarse al sistema colinérgico (Meck & Church 1987) y la regulación de la respuesta puede, a su vez, tener relación con el sistema serotoninérgico (Al-Zahrani et al., 1996; Ho et al., 2002).

Dentro de esta perspectiva, sería importante que estudios futuros consideraran el análisis molecular, de los elementos del procesamiento de información temporal, con respecto a sus manipulaciones farmacológicas. En términos de los hallazgos de Taylor, Horvitz & Balsam (2007) mencionados en el apartado 3.2 donde enfatiza que debe revisarse minuciosamente, no solamente el proceso conductual que nos exhiba nuestra técnica experimental y los requerimientos neuroquímicos del mismo, sino la forma en que analizamos e interpretamos nuestros hallazgos experimentales.

Finalmente, una de mis conclusiones irá dirigida a lo expuesto en el apartado 1.7.2, retomando el reporte de Graham, Bradshaw & Szabadi (1994) sobre la migración de los sujetos, en la caja operante, de una palanca (A, asociada a la duración corta) a otra (B, asociada a la duración larga) durante el intervalo de tiempo vigente que correspondía a la duración del estímulo largo. La misma observación que llevó a Al-Ruwaitea, et al. (1997) a proponer que la discriminación temporal, en un programa de bisección (que no requiere a los sujetos otra respuesta más que la clasificación del estímulo en corto y largo) como el que utilizó el equipo de Graham, puede involucrar tanto estimación temporal inmediata como retrospectiva.

A partir de esto lo que puede inferirse, sobre la propuesta de el equipo de Al-Ruwaitea, es que el proceso de discriminación temporal puede recibir la contribución de la diferenciación temporal como estrategia para ejecutar, de manera adecuada, la tarea operante. Esto permitiría al organismo apoyarse en la migración de un sitio de la caja a otro en un intervalo vigente (flujo del comportamiento en tiempo real o estimación inmediata), para solucionar el problema de distinguir y recordar las duraciones de los estímulos que le presenta el programa operante en su versión convencional. Lo que esto implica, desde mi perspectiva, es que los sujetos son capaces de solucionar una tarea de control temporal a partir de diferentes estrategias que no necesariamente son las requeridas principalmente por el programa operante. Es decir que, si enfrentamos al sujeto con una tarea de estimación temporal retrospectiva, como en el caso de el equipo de Graham, es probable que el organismo no siga una estrategia de discriminación temporal en una primera instancia (como observamos en el planteamiento anterior), a pesar de que, alcanzando el estado estable, lo que observemos en la conducta del

organismo sean respuestas contingentes a un intervalo de tiempo que ha concluido (estimación temporal retrospectiva o discriminación temporal).

De esta manera me permito proponer que, a pesar de que la taxonomía de Killeen & Fetterman (1988) ha sido una herramienta útil en la clasificación de los programas operantes que evalúan la estimación temporal de intervalo, no necesariamente implica que las tareas clasificadas como de estimación temporal retrospectiva, inmediata o prospectiva, inicialmente obliguen al organismo a seguir las estrategias de operantes contingentes con intervalos concluidos, flujo de la conducta en intervalos vigentes o anticipación a intervalos por ocurrir. Parafraseando lo anterior, podría ser que las tareas operantes empleadas no estén sesgando, de la manera deseada, la elección de estrategia en estimación temporal de intervalo. Es factible que el organismo pueda seleccionar de estas estrategias la más adecuada para solucionar los problemas que le plantee el programa operante, la medida en que elijan una sobre las otras dos (estimación temporal inmediata, retrospectiva o prospectiva) dependerá del diseño de nuestra técnica experimental que obligue al sujeto a elegir la estrategia de nuestro interés. De esta manera los organismos serían capaces de utilizar esa información temporal, adquirida con una estrategia particular (por ejemplo de estimación inmediata) en la ejecución de un programa que, de acuerdo a la taxonomía de Killeen & Fetterman (1988), sea diferente (por ejemplo de estimación retrospectiva) en un proceso de transferencia de información temporal.

Como se ha mencionado en el presente trabajo, el sistema dopaminérgico se encuentra ampliamente relacionado con procesos conductuales y la alteración de su funcionamiento óptimo, ya sea en psicopatologías o por manipulaciones psicofarmacológicas, deriva en trastornos conductuales para los que actualmente se buscan modelos experimentales. De este modo, es importante señalar la relevancia que tienen los modelos de las psicopatologías para evaluar los procesos cognitivos, ya a pesar de que en un principio lo que se pretende con ellos no es evaluar cuáles son los deterioros cognitivos y conductuales que conlleva la enfermedad, sino el conocimiento de la etiología y patogenia de la misma, nos permitiría, de cualquier manera, identificar cuáles son los sustratos neurales y bioquímicos de los procesos conductuales que, en el trastorno, se encuentran afectados.

Tenemos que hacer énfasis en los modelos que nos permiten explorar los mecanismos subyacentes al funcionamiento del sistema nervioso central. Modelos como el transgénico utilizado en el experimento realizado por Drew et al. (2007), mencionado en el apartado 3.2, que nos permiten ver el delicado balance de los sistemas de neurotransmisión y que, en última instancia, no nos explican un proceso patológico particular, sino que nos permiten darle sustento a los procesos neurobiológicos subyacentes de la conducta.

Parafraseando el párrafo anterior y retomando lo expuesto en la Figura 20, los modelos de psicopatologías relacionadas, no solamente con el sistema dopaminérgico, podrían darnos mayor información, no solamente acerca de los niveles óptimos de actividad del sistema requeridos para una estimación temporal adaptativa, sino para permitirnos diseccionar de manera más certera los elementos que subyacen al proceso de estimación temporal; si conocemos las bases neurobiológicas de la enfermedad y sabemos qué capacidades se encuentran afectadas, podemos inferir el sustrato de dichas capacidades dañadas (como la estimación temporal de intervalo).

De igual manera, como conclusión final propongo a los modelos de estimación temporal como una herramienta básica para la exploración de diversos procesos cognitivos y por ende de diversos sistemas de neurotransmisión relacionados, ya que la estimación temporal nos ofrece, dadas las características del proceso, una exigencia atencional, motivacional, reguladora y de consolidación que puede ser abordada como un proceso global o desmenuzada en cada una de sus partes, permitiéndonos adentrar en este equilibrio entre los diferentes sistemas de neurotransmisión y su impacto en la regulación conductual.

REFERENCIAS

- Adinoff, B. (2004). Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harvard Review of Psychiatry*, 12, 305-320.
- Aiba, A. (1999). Dopamine receptor knockout mice. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 19, 251-255.
- Al-Ruwaitea, A. S., Al-Zahrani, S. S., Ho, M. Y., Bradshaw, C.M. & Szabadi E. (1997). *5-Hydroxytryptamine and Interval Timing*. En Bradshaw, C. M. & Szabadi E. (Eds.) *Time and Behaviour*. 517-570
- Al-Zahrani, S. S., Al-Ruwaitea, A. S., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (1998). Effect of destruction of noradrenergic neurones with DSP4 on performance on a free-operant timing schedule. *Psychopharmacology (Berlin)*, 136(3), 235-242.
- Al-Zahrani, S. S., Ho, M. Y., Velazquez Martinez, D. N., Lopez Cabrera, M., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (1996). Effect of destruction of the 5-hydroxytryptaminergic pathways on behavioural timing and "switching" in a free-operant psychophysical procedure. *Psychopharmacology (Berlin)*, 127(4), 346-352.
- Ariano, M. A., Wang, J., Noblett, K. L., Larson, E. R. & Sibley, D. R. (1997). Cellular distribution of the rat D4 dopamine receptor protein in the CNS using anti-receptor antisera. *Brain Research*, 752, 26-34.
- Artalejo, C. R., Ariano, M. A., Perlman, R. L. & Fox, A. P. (1990). Activation of facilitation calcium channels in chromaffin cells by D1 dopamine receptors through a cAMP/protein kinase A-dependent mechanism. *Nature*, 348, 239-242.
- Asgari, K., Body, S., Bak, V. K., Zhang, Z. Q., Rickard, J. F., Glennon, J. C. & Fone, K. C., Bradshaw, C. M., Szabadi, E. (2006). Effects of 5-HT2A receptor

stimulation on the discrimination of durations by rats. *Behavioural Pharmacology*, 17(1), 51-59.

Asgari, K., Body, S., Zhang, Z., Fone, K. C., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2006). Effects of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor stimulation on temporal differentiation performance in the fixed-interval peak procedure. *Behavioural Processes*, 71(2-3), 250-257.

Avgustinovich, D. F. & Nikulina, E. M. (1992). The distribution of dopamine D₁ and D₂ receptors in the brain of rodents and carnivores. *Zhurnal evoliutsionnoi biokhimii i fiziologii*, 28, 3-8.

Balci, F., Gallistel, C. R., Allen, B. D., Frank, K. M., Gibson, J. M. & Brunner, D. (2009). Acquisition of peak responding: what is learned? *Behavioural Processes*, 80(1), 67-75.

Balsam, P., Sanchez-Castillo, H., Taylor, K., Van Volkinburg, H. & Ward, R. D. (2009). Timing and anticipation: conceptual and methodological approaches. *European Journal of Neuroscience*, 30(9), 1749-1755.

Berg, D., Bloom, F., du Lac, S. & Ghosh, A. (1999) *Fundamental Neuroscience*, Third Edition. Academic Press USA

Biederman, J. & Faraone, S. V. (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366, 237-248.

Body, S., Asgari, K., Cheung, T. H., Bezzina, G., Fone, K. F., Glennon, J. C., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E., (2006). Evidence that the effect of 5-HT₂ receptor stimulation on temporal differentiation is not mediated by receptors in the dorsal striatum. *Behavioural Processes*, 71(2-3), 258-267.

Body, S., Asgari, K., Rickard, J. F., Zhang, Z., Fone, K. C., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2005). Effects of quipazine and m-chlorophenylbiguanide (m-CPBG) on temporal differentiation: evidence for the involvement of 5-HT_{2A}

but not 5-HT₃ receptors in interval timing behaviour. *Psychopharmacology (Berlin)*, 181(2), 289-298.

Body, S., Cheung, T. H., Bezzina, G., Asgari, K., Fone, K. C., Glennon, J. C., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2006). Effects of d-amphetamine and DOI (2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine) on timing behavior: interaction between D1 and 5-HT_{2A} receptors. *Psychopharmacology (Berlin)*, 189(3), 331-343.

Body, S., Cheung, T. H., Hampson, C. L., den Boon, F. S., Bezzina, G., Fone, K. C., Bradshaw C. M. & Szabadi E., (2009). Attenuation of the effects of d-amphetamine on interval timing behavior by central 5-hydroxytryptamine depletion. *Psychopharmacology (Berlin)*, 203(3), 547-559.

Body, S., Chiang, T. J., Mobini, S., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2001). Failure of central 5-hydroxytryptamine depletion to alter the effect of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) on timing performance on the free-operant psychophysical procedure. *Psychopharmacology (Berlin)*, 158(3), 305-313.

Body, S., Chiang, T. J., Mobini, S., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2002). Effect of 8-OH-DPAT on temporal discrimination following central 5-hydroxytryptamine depletion. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71(4), 787-793.

Body, S., Kheramin, S., Ho, M. Y., Miranda Herrera, F., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2004). Effects of fenfluramine on free-operant timing behaviour: evidence for involvement of 5-HT_{2A} receptors. *Psychopharmacology (Berlin)*, 176(2), 154-165.

Body, S., Kheramin, S., Ho, M. Y., Miranda, F., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2003). Effects of a 5-HT₂ receptor agonist, DOI (2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine), and antagonist, ketanserin, on the performance of rats on a free-operant timing schedule. *Behavioural Pharmacology*, 14(8), 599-607.

Body, S., Kheramin, S., Mobini, S., Ho, M. Y., Velazquez-Martinez, D. N., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2002). Antagonism by WAY-100635 of the effects of 8-OH-DPAT on performance on a free-operant timing schedule in intact and 5-HT-depleted rats. *Behavioural Pharmacology*, 13(8), 603-614.

Boisvert, M. J. & Sherry, D. F. (2006). Interval timing by an invertebrate, the bumble bee *Bombus impatiens*. *Current Biology*, 16(16), 1636-1640.

Bouger, P. C., Spowart-Manning, L., Ferrara, A., Schmidt, B. H. & van der Staay, F. J. (2004). Effects of acute and repeated administration of a cholinesterase inhibitor on timing behaviour. *European Neuropsychopharmacology*, 14(4), 285-294.

Boulay, D., Depoortere, R., Perrault, G., Borrelli, E. & Sanger, D. J. (1999). Dopamine D2 receptor knock-out mice are insensitive to the hypolocomotor and hypothermic effects of dopamine D2/D3 receptor agonists. *Neuropharmacology*, 38, 1389-1396.

Buhusi, C. V. & Meck, W. H. (2002). Differential effects of methamphetamine and haloperidol on the control of an internal clock. *Behavioral Neuroscience*, 116(2), 291-297.

Buhusi, C. V. & Meck, W. H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(10), 755-765.

Buonomano, D. V. (2000). Decoding temporal information: A model based on short-term synaptic plasticity. *Journal of Neuroscience*, 20(3), 1129-1141.

Buonomano, D. V. & Merzenich, M. M. (1995). Temporal information transformed into a spatial code by a neural network with realistic properties. *Science*, 267(5200), 1028-1030.

Catania, A. C. & Reynolds, G. S. (1968). A quantitative analysis of the responding maintained by interval schedules of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 11(3), Suppl:327-383.

Centonze, D., Grande, C., Saulle, E., Martin, A. B., Gubellini, P., Pavon, N., Pisani, A., Bernardi, G., Moratalla, R. & Calabresi, P. (2003). Distinct roles of D1 and D5 dopamine receptors in motor activity and striatal synaptic plasticity. *Journal of Neuroscience.*, 23, 8506-8512.

Chamberlain, S. R., Muller, U., Robbins, T. W. & Sahakian, B. J. (2006). Neuropharmacological modulation of cognition. *Current Opinion in Neurology*, 19(6), 607-612.

Cheng, R. K., MacDonald, C. J., Williams, C. L. & Meck, W. H. (2008). Prenatal choline supplementation alters the timing, emotion, and memory performance (TEMP) of adult male and female rats as indexed by differential reinforcement of low-rate schedule behavior. *Learning and Memory*, 15(3), 153-162.

Cheung, T. H., Bezzina, G., Asgari, K., Body, S., Fone, K. C., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2006). Evidence for a role of D1 dopamine receptors in d-amphetamine's effect on timing behaviour in the free-operant psychophysical procedure. *Psychopharmacology (Berlin)*, 185(3), 378-388.

Cheung, T. H., Bezzina, G., Body, S., Fone, K. C., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2007). Tolerance to the effect of 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI) on free-operant timing behaviour: interaction between behavioural and pharmacological mechanisms. *Psychopharmacology (Berlin)*, 192(4), 521-535.

Cheung, T. H., Bezzina, G., Hampson, C. L., Body, S., Fone, K. C., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2007a). Effect of quinpirole on timing behaviour in the free-operant psychophysical procedure: evidence for the

involvement of D2 dopamine receptors. *Psychopharmacology (Berlin)*, 193(3), 423-436.

Cheung, T. H., Bezzina, G., Hampson, C. L., Body, S., Fone, K. C., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2007b). Evidence for the sensitivity of operant timing behaviour to stimulation of D1 dopamine receptors. *Psychopharmacology (Berlin)*, 195(2), 213-222.

Chiang, T. J., Al-Ruwaitea, A. S. A., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (1998). The influence of 'switching' on the psychometric function in the free-operant psychophysical procedure. *Behavioural Processes*, 44(2), 197-209.

Chiang, T. J., Al-Ruwaitea, A. S., Mobini, S., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E. (2000a). Effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) on performance on two operant timing schedules. *Psychopharmacology (Berlin)*, 151(4), 379-391.

Chiang, T. J., Al-Ruwaitea, A. S., Mobini, S., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2000b). The effect of d-amphetamine on performance on two operant timing schedules. *Psychopharmacology (Berlin)*, 150(2), 170-184.

Clifford, J. J., Kinsella, A., Tighe, O., Rubinstein, M., Grandy, D. K., Low, M. J., Croke, D. T. & Waddington, J. L., (2001). Comparative, topographically-based evaluation of behavioural phenotype and specification of D(1)-like:D(2) interactions in a line of incipient congenic mice with D(2) dopamine receptor 'knockout'. *Neuropsychopharmacology*, 25, 527-536.

Cools, R. & Robbins, T. W. (2004). Chemistry of the adaptive mind. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, 362(1825), 2871-2888.

Cooper, J. F., Bloom F. E. & Roth H. R. (2002) *The Biochemical Basis of Neuropharmacology* 8th Edition. Oxford University Press, USA.

Cortes, R., Camps, M., Gueye, B., Probst, A. & Palacios, J. M. (1989). Dopamine receptors in human brain: autoradiographic distribution of D1 and D2 sites in Parkinson syndrome of different etiology. *Brain Research*, 483, 30-38.

Costentin, J. (1995). Parkinson disease and the neuronal dopamine uptake complex. *Annales Pharmaceutiques Francaises*, 53, 145-154.

Defagot, M. C. & Antonelli, M. C. (1997). Autoradiographic localization of the putative D4 dopamine receptor in rat brain. *Neurochemical Research*, 22, 401-407.

De Ipona, A. (1983). *Confesiones*. México: Espasa Calpe Mexicana.

Descarries, L. & Mechawar, N. (2008) *Structural organization of monoamine and acetylcholine neuron systems in the rat CNS*. In Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology, 3rd edition, A. Lajtha ed., Neurotransmitter Systems, E.S. Vizi, vol. ed., Springer, New York, pp. 1-20

Domjan, M. (2010). *Condicionamiento clásico: fundamentos*. En Domjan, M. Principios de aprendizaje y conducta. Wadsworth.

Dracheva, S. & Haroutunian, V. (2001). Locomotor behavior of dopamine D1 receptor transgenic/D2 receptor deficient hybrid mice. *Brain Research*, 905, 142-151.

Drew, M. R., Simpson, E. H., Kellendonk, C., Herzberg, W. G., Lipatova, O., Fairhurst, S., Kandel E. R., Malapani, C. & Balsam P. D. (2007). Transient overexpression of striatal D2 receptors impairs operant motivation and interval timing. *Journal of Neuroscience*, 27(29), 7731-7739.

Feldman, R. S., Meyer, S. J. & Quenzer, F. L. (1996). *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sinauer Edts. USA, 1 Edition.

Fluxe, K., Hokfelt, T., Johansson, O., Jonsson, G., Lidbrink, P. & Ljungdahl, A. (1974). The origin of the dopamine nerve terminals in limbic and frontal cortex. Evidence for meso-cortico dopamine neurons. *Brain Research*, 82(2), 349-355.

Fox, C. A., Mansour, A., Thompson, R. C., Bunzow, J. R., Civelli, O. & Watson, S. J., Jr. (1993). The distribution of dopamine D2 receptor heteronuclear RNA (hnRNA) in the rat brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 6, 363-373.

Frederick, D. L. & Allen, J. D. (1996). Effects of selective dopamine D1- and D2-agonists and antagonists on timing performance in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53(4), 759-764.

Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review*, 84(3), 279-325.

Gibbon, J., & Church, R. M. (1990). Representation of time. *Cognition*, 37(1-2), 23-54.

Gibbon, J., Malapani, C., Dale, C. L. & Gallistel, C. (1997). Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 170-184.

Giros, B., Martres, M. P., Pilon, C., Sokoloff, P. & Schwartz, J. C. (1991). Shorter variants of the D3 dopamine receptor produced through various patterns of alternative splicing. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 176, 1584-1592.

Gomez, J., Zhang, L., Kostenis, E., Felder, C., Bymaster, F., Brodtkin, J., Shannon, H., Xia, B., Deng, C. & Wess, J. (1999). Enhancement of D1 dopamine receptor-mediated locomotor stimulation in M(4) muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 96, 10483-10488.

Graham, S, Ho M.Y., Bradshaw, C.M. & Szabadi, E. (1994). Facilitated acquisition of a temporal discrimination following destruction of the ascending 5-hydroxytryptaminergic pathways. *Psychopharmacology (Berlin)* 116(3):373-8.

Griffon, N., Pilon, C., Sautel, F., Schwartz, J. C. & Sokoloff, P. (1997). Two intracellular signaling pathways for the dopamine D3 receptor: opposite and synergistic interactions with cyclic AMP. *Journal of Neurochemistry*, 68, 1-9.

Guiramand, J., Montmayeur, J. P., Ceraline, J., Bhatia, M. & Borrelli, E. (1995). Alternative splicing of the dopamine D2 receptor directs specificity of coupling to G-proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 270, 7354-7358.

Hall, H., Sedvall, G., Magnusson, O., Kopp, J., Halldin, C. & Farde, L. (1994). Distribution of D1- and D2-dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain. *Neuropsychopharmacology*, 11, 245-256.

Harper, D. N., Bizo, L. A. & Peters, H. (2006). Dopamine agonists and antagonists can produce an attenuation of response bias in a temporal discrimination task depending on discriminability of target duration. *Behavioural Processes*, 71(2-3), 286-296.

Harsing, L. G., Jr. & Zigmond, M. J. (1997). Influence of dopamine on GABA release in striatum: evidence for D1-D2 interactions and non-synaptic influences. *Neuroscience*, 77(2), 419-429.

Hastings, M., O'Neill, J. S. & Maywood, E. S. (2007). Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *Journal of Endocrinology*, 195(2), 187-198.

Ho, M. Y., Al-Zahrani, S. S. Velazquez Martínez, D. N., Lopez Cabrera, M., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (1995). The role of the ascending 5-hydroxytryptaminergic pathways in timing behaviour: further observations with the interval bisection task. *Psychopharmacology*, 120, 213-219.

Ho, M. Y., Velazquez-Martinez, D. N., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (2002). 5-Hydroxytryptamine and interval timing behaviour. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71(4), 773-785.

Hoffman, D. C. & Beninger, R. J. (1985). The D1 dopamine receptor antagonist, SCH 23390 reduces locomotor activity and rearing in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 22, 341-342.

James, W. (1980). *The Perception of Time*. The principles of psychology (Vol. 1): Harvard University Press.

Khroyan, T. V., Fuchs, R. A., Baker, D. A. & Neisewander, J. L. (1997). Effects of D3-preferring agonists 7-OH-PIPAT and PD-128,907 on motor behaviors and place conditioning. *Behavioural Pharmacology*, 8, 65-74.

Killeen, P. R. (2001). The Four Causes of Behavior. *Current Directions in Psychological Science*, 10(4), 136-140.

Killeen, P. R., & Fetterman, J. G. (1988). A behavioral theory of timing. *Psychological Review*, 95(2), 274-295.

Killeen, P. R., & Fetterman, J. G. (1993). The behavioral theory of timing: transition analyses. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 59(2), 411-422.

Killeen, P. R., Fetterman, J. G. & Bizo, L. (1997). *Time's Causes*. En Bradshaw & Szabadi (Eds.) *Time and Behaviour*. 79-131

Krebs, M. O., Sautel, F., Bourdel, M. C., Sokoloff, P., Schwartz, J. C., Olie, J. P., Lôo, H., Poirier, M. F. (1998). Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 3, 337-341.

Kufahl, P. R., Li, Z., Risinger, R. C., Rainey, C. J., Wu, G., Bloom, A. S. & Li, S. J., (2005). Neural responses to acute cocaine administration in the human brain detected by fMRI. *Neuroimage*, 28, 904-914.

Kuhar, M. J. (1998). Recent biochemical studies of the dopamine transporter-- a CNS drug target. *Life Sciences*, 62(17-18), 1573-1575.

Le, A. D., Tomkins, D., Higgins, G., Quan, B. & Sellers, E. M. (1997). Effects of 5-HT₃, D1 and D2 receptor antagonists on ethanol- and cocaine-induced locomotion. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 57, 325-332.

Le, M. C. & Bloch, B. (1991). Rat striatal and mesencephalic neurons contain the long isoform of the D2 dopamine receptor mRNA. *Brain research. Molecular brain research*, 10, 283-289.

Levant, B. (1998). Differential distribution of D3 dopamine receptors in the brains of several mammalian species. *Brain Research*, 800, 269-274.

Livingstone, C. D., Strange, P. G. & Naylor, L. H. (1992). Three dimensional models of the rat D2, D3 and D4 dopamine receptors. *Biochemical Society Transactions*, 20, 148S.

Lokhandwala, M. F. & Steenberg, M. L. (1984). Evaluation of the effects of SKF 82526 and LY 171555 on presynaptic (DA₂) and postsynaptic (DA₁) dopamine receptors in rat kidney. *Journal of Autonomic Pharmacology*, 4, 273-277.

Machado, A. (1997). Learning the temporal dynamics of behavior. *Psychological Review*, 104(2), 241-265.

Maldonado, R. (2003). The neurobiology of addiction. *Resultados de la búsqueda. Journal of Neural Transmission. Supplementa*, 1-14.

Mandel, S., Grunblatt, E., Riederer, P., Gerlach, M., Levites, Y. & Youdim, M. B. (2003). Neuroprotective strategies in Parkinson's disease : an update on progress. *CNS.Drugs*, 17, 729-762.

Maricq, A. V., Roberts, S. & Church, R. M. (1981). Methamphetamine and time estimation. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 7: 18–30.

Maricq, A. V. & Church, R. M. (1983). The differential effects of haloperidol and methamphetamine on time estimation in the rat. *Psychopharmacology (Berlin)*, 79(1), 10-15.

Maass, W., Natschlager, T. & Markram, H. (2002). Real-time computing without stable states: a new framework for neural computation based on perturbations. *Neural Computation*, 14(11), 2531-2560.

Matell, M. S. & Meck, W. H. (2000). Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. *Bioessays*, 22(1), 94-103.

Matsumoto, M., Hidaka, K., Tada, S., Tasaki, Y. & Yamaguchi, T. (1995). Full-length cDNA cloning and distribution of human dopamine D4 receptor. *Brain research. Molecular brain research*, 29, 157-162.

Mauk, M. D., Medina, J. F., Nores, W. L. & Ohyama, T. (2000). Cerebellar function: coordination, learning or timing? *Current Biology*, 10(14), R522-525.

Meador-Woodruff, J. H., Mansour, A., Civelli, O. & Watson, S. J. (1991). Distribution of D2 dopamine receptor mRNA in the primate brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 15, 885-893.

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.

Meck, W. H. (1986). Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in decreasing the speed of an internal clock. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 25(6), 1185-1189.

Meck, W. H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Brain research. Cognitive brain research*, 3(3-4), 227-242.

Meck, W. H. (2007). Acute ethanol potentiates the clock-speed enhancing effects of nicotine on timing and temporal memory. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(12), 2106-2113.

Meck, W. H., & Church, R. M. (1987). Cholinergic modulation of the content of temporal memory. *Behavioral Neuroscience*, 101(4), 457-464.

Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M. & Caron, M. G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological Reviews*, 78, 189-225.

Molloy, A. G. & Waddington, J. L. (1985). Sniffing, rearing and locomotor responses to the D-1 dopamine agonist R-SK&F 38393 and to apomorphine: differential interactions with the selective D-1 and D-2 antagonists SCH 23390 and metoclopramide. *European Journal of Pharmacology*, 108, 305-308.

Morrissey, G., Ho, M. Y., Wogar, M. A., Bradshaw, C. M. & Szabadi, E. (1994). Effect of lesions of the ascending 5-hydroxytryptaminergic pathways on timing behaviour investigated with the fixed-interval peak procedure. *Psychopharmacology (Berlin)*, 114(3), 463-468.

Nally, R. E., Kinsella, A., Tighe, O., Croke, D. T., Fienberg, A. A., Greengard, P. & Waddington, J. L. (2004). Ethologically based resolution of D2-like dopamine receptor agonist-versus antagonist-induced behavioral topography in dopamine- and adenosine 3',5'-monophosphate-regulated phosphoprotein of 32 kDa "knockout" mutants congenic on the C57BL/6 genetic background. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 310, 1281-1287.

Nguyen, T., Bard, J., Jin, H., Taruscio, D., Ward, D. C., Kennedy, J. L., Weinshank, R., Seeman, P. & O'Dowd, B. F. (1991). Human dopamine D5 receptor pseudogenes. *Gene*, 109, 211-218.

Niu, X. & Canlon, B. (2006). The signal transduction pathway for the dopamine D1 receptor in the guinea-pig cochlea. *Neuroscience*, 137, 981-990.

Niznik, H. B. & Van Tol, H. H. (1992). Dopamine receptor genes: new tools for molecular psychiatry. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 17, 158-180.

Oak, J. N., Oldenhof, J. & Van Tol, H. H. (2000). The dopamine D(4) receptor: one decade of research. *European Journal of Pharmacology*, 405, 303-327.

oit-Marand, M., Borrelli, E. & Gonon, F. (2001). Inhibition of dopamine release via presynaptic D2 receptors: time course and functional characteristics in vivo. *Journal of Neuroscience*, 21, 9134-9141.

Orduña, V., Valencia-Torres L. & Bouzas A. (2009). DRL performance of spontaneously hypertensive rats: Dissociation of timing and inhibition of responses. *Behavioural Brain Research* 201, 158–165.

Ornstein, R. E. (1969). *On the experience of time*. Penguin Science of Behaviour (Eds). Great Britain. 126 Pp.

Paz-Trejo, D. B., Sánchez-Castillo, H., Aguayo Del Castillo, A. & Velazquez-Martinez, D. N. *Effects of stimulation of D2-like dopamine receptors by quinpirole on the free operant timing schedule*. Program No. 2008-S-102022-SfN. 2008 Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2008. Online.

Petty, R. G. (1999). Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophrenia Research*, 35 Suppl, S67-S73.

Pliszka, S. R. (2005). The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1385-1390.

Ponzio, F., Algeri, S., Garattini, S., Cioce, V., Rusconi, L., Sacchetti, G., Manuel, C., Notelle, C., Duvert, L. & Legeai, J. (1987). Behavioural and

biochemical studies on 6-methylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole (14.839JL), a new potent dopaminergic agonist. *Pharmacological research communications*, 19, 555-565.

Puglisi-Allegra, S. & Cabib, S. (1988). The D2 dopamine receptor agonist LY171555 induces catalepsy in the mouse. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 30, 765-768.

Routtenberg, A. (1979). Participation of brain stimulation reward substrates in memory: anatomical and biochemical evidence. *Federation Proceedings*, 38(11), 2446-2453.

Salman, M. S. (2002). The cerebellum: it's about time! But timing is not everything--new insights into the role of the cerebellum in timing motor and cognitive tasks. *Journal of Child Neurology*, 17(1), 1-9.

Santi, A., Coppa, R. & Ross, L. (2001). Effects of the dopamine D2 agonist, quinpirole, on time and number processing in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 68(1), 147-155.

Schmitt, H., Laubie, M., Poignant, J. C., Krikorian, A., Evrard, Y., Freyria, J. L. & Arnaud, F. (1978). New therapeutic indications for a dopamine antagonist, Piribedyl. *Semaine Des Hopitaux*, 54, 325-334.

Sershen, H., Hashim, A., Harsing, L. & Lajtha, A. (1991). Chronic nicotine-induced changes in dopaminergic system: effect on behavioral response to dopamine agonist. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 39, 545-547.

Skinner, B. F. (1938). *The behavior of organisms*. Ney York: Appleton-Century-Crofts.

Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M. P., Bouthenet, M. L. & Schwartz, J. C. (1990). Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*, 347, 146-151.

Starr, B. S. & Starr, M. S. (1986). Differential effects of dopamine D1 and D2 agonists and antagonists on velocity of movement, rearing and grooming in the mouse. Implications for the roles of D1 and D2 receptors. *Neuropharmacology*, 25, 455-463.

Sunahara, R. K., Niznik, H. B., Weiner, D. M., Stormann, T. M., Brann, M. R., Kennedy, J. L., Gelernter, J. E., Rozmahel, R., Yang, Y. L., Israel, Y., Seeman, P. & O'Dowd, B. F. (1990). Human dopamine D1 receptor encoded by an intronless gene on chromosome 5. *Nature*, 347, 80-83.

Taylor, K. M., Horvitz, J. C. & Balsam, P. D. (2007). Amphetamine affects the start of responding in the peak interval timing task. *Behavioural Processes*, 74(2), 168-175.

Treseder, S. A., Smith, L. A. & Jenner, P. (2000). Endogenous dopaminergic tone and dopamine agonist action. *Movement Disorders*, 15, 804-812.

Undie, A. S., Weinstock, J., Sarau, H. M. & Friedman, E. (1994). Evidence for a distinct D1-like dopamine receptor that couples to activation of phosphoinositide metabolism in brain. *Journal of Neurochemistry*, 62, 2045-2048.

Vallone, D., Picetti, R. & Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24, 125-132.

Verma, A. & Kulkarni, S. K. (1992). D1/D2 dopamine and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor participation in experimental catalepsy in rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, 109, 477-483.

Viggiano, D., Ruocco, L. A. & Sadile, A. G. (2003). Dopamine phenotype and behaviour in animal models: in relation to attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 623-637.

Vincent, S. L., Khan, Y. & Benes, F. M. (1993). Cellular distribution of dopamine D1 and D2 receptors in rat medial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 13, 2551-2564.

Wanibuchi, F. & Usuda, S. (1990). Synergistic effects between D-1 and D-2 dopamine antagonists on catalepsy in rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, 102, 339-342.

Ward, R. D., Barrett, S. T., Johnson, R. N. & Odum, A. L. (2009). Nicotine does not enhance discrimination performance in a temporal bisection procedure. *Behavioural Pharmacology*, 20(1), 99-108.

Ward, R. D., Kellendonk, C., Simpson, E. H., Lipatova, O., Drew, M. R., Fairhurst, S. & Kandel, E. R., Balsam, P. D. (2009). Impaired timing precision produced by striatal D2 receptor overexpression is mediated by cognitive and motivational deficits. *Behavioral Neuroscience*, 123(4), 720-730.

Ward, R. D. & Odum, A. L. (2007). Disruption of temporal discrimination and the choose-short effect. *Learning and Behavior*. 35 (1), 60-70

Weinshank, R. L., Adham, N., Macchi, M., Olsen, M. A., Branchek, T. A., & Hartig, P. R. (1991). Molecular cloning and characterization of a high affinity dopamine receptor (D1 beta) and its pseudogene. *Journal of Biological Chemistry*, 266, 22427-22435.

Wolf, M. E. & Kapatos, G. (1989). Stimulation of D2 dopamine receptors decreases intracellular calcium levels in rat anterior pituitary cells but not striatal synaptosomes: a flow cytometric study using indo-1. *Synapse*, 4, 353-370.

Wolfe, S. E. & Morris, S. J. (1999). Dopamine D2 receptor isoforms expressed in AtT20 cells differentially couple to G proteins to acutely inhibit high voltage-activated calcium channels. *Journal of Neurochemistry*, 73, 2375-2382.

Yamashita, T. & Isa, T. (2003). Ca²⁺-dependent inward current induced by nicotinic receptor activation depends on Ca²⁺/calmodulin-CaMKII pathway in dopamine neurons. *Neuroscience Research*, 47, 225-232.

Zakay, D. & Block, R. A. (2004). Prospective and retrospective duration judgments: an executive-control perspective. *Acta Neurobiologica Experimentalis*. 64: 319-328

Zentall, T. R. (2005). Timing, memory for intervals, and memory for untimed stimuli: The role of instructional ambiguity. *Behavioural Processes*. 70. 209–222.

Zharikova, A. D. & Godukhin, O. V. (1985). Presynaptic autoregulation of dopamine release. *Fiziol.Zh.SSSR Im I.M.Sechenova*, 71, 105-112.

Zhou, F. C., Chiang, Y. H., & Wang, Y. (1996). Constructing a new nigrostriatal pathway in the Parkinsonian model with bridged neural transplantation in substantia nigra. *Journal of Neuroscience*, 16, 6965-6974.