

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**JUICIO TEMPORAL DE SONIDOS EN ADULTOS CON
TRASTORNO POR DÉFICIT DE
ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD TDAH
Estudio conductual y de potenciales relacionados a
eventos**

LILIAN D. TOLEDO RODRIGUEZ

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS
BIOLÓGICAS, MENCIÓN NEUROCIENCIAS**

Director de Tesis: Prof. Dr. Francisco Aboitiz D.

2010

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la candidata

LILIAN D. TOLEDO RODRIGUEZ

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en Ciencias Biológicas con mención en Neurociencias en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día viernes 3 de Septiembre de 2010.

**Prof. Dr. Francisco Aboitiz D.
Director de Tesis**

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Prof. Sra. M. Mercedes Pavéz G.

Prof. Sr. Rafael González V.

Prof. Dr. José Luis Valdés

**Prof. Dr. Luis Robles W.
Presidente Comisión**

*A mi esposo y padres.
Por acompañarme en este proceso, por su paciencia y apoyo,
y por cultivar en mi el sentido de la responsabilidad.
¡Gracias!*

AGRADECIMIENTOS

Desde nuestros primeros días nos descubrimos iniciando caminos de desarrollo, inicialmente no comprendemos la trascendencia de ellos ni la riqueza del tiempo que demoramos en recorrerlo, sin embargo siempre recordamos con mucho gusto la alegría de quienes nos acompañaron en estos procesos.

Cuando este nuevo camino ha llegado a su fin, quiero agradecer a quienes me brindaron su ayuda comprometida y desinteresada.

A mi tutor de tesis Dr. Francisco Aboitiz y a todos los integrantes del Laboratorio de Neurociencias de la Universidad Católica, en forma muy especial a Javier López, Francisco Zamorano, Francisca Daiber, Pablo Gaspar y Félix Bacigalupo, quienes me ayudaron y brindaron un extraordinario sustento en las diferentes instancias y etapas de esta investigación, regalándome la claridad de la solución, del buen consejo, la guía, su disposición y voluntad. A quienes colaboraron en la selección de los pacientes, Jorge González, Jorge Barros y Juan Prato.

Debo dar grandes agradecimientos a los pacientes y estudiantes quienes en forma desinteresada y consentida colaboraron en este estudio.

Finalmente, quiero agradecer en forma especial a la Dirección de mi Escuela de Fonoaudiología de la Universidad de Chile, quienes en todo momento me brindaron toda la ayuda y facilidades necesarias para finalizar con éxito y satisfacción esta investigación.

Este camino ha llegado a buen puerto, y mis agradecimientos son para ustedes. Lo que he logrado profesionalmente, es tan trascendente como lo que he descubierto trabajando y compartiendo con todos y cada uno de ustedes.

INDICE

Resumen	1
Abstract.....	2
Introducción	3
Marco Teórico	5
1. TDAH en el adulto.....	5
2. Bases biológica del TDAH	7
2.1. Factores genéticos.....	7
2.2. Factores ambientales.....	8
2.3. Factores psicosociales.....	9
3. Estudios neuropsicológicos.....	9
4. Estudios imagenológicos	11
4.1 Estudios anatómicos.....	11
4.2. Estudios funcionales	13
4.3. Estudios electrofisiológicos	14
4.3.1. Electroencefalograma	14
4.3.2. Potenciales relacionados a eventos (ERP)	15
5. Procesamiento temporal	19
5.1. Procesamiento temporal en TDAH	21
Hipótesis General	25
Hipótesis Específicas.....	25
Objetivos	26
Material y Método	27
1. Participantes	27
2. Muestra	27
3. Procedimientos	28
4. Estímulos	29
4.1. Tarea detección de umbral	29

4.2. Tarea cuantificación ERP.....	29
5. Cuantificación ERP	30
6. Análisis estadístico	31
Resultados.....	32
1. Tarea detección de umbral	32
2. Resultados conductuales.....	33
3. Resultados ERP P3 por grupo	34
3.1. Amplitud y latencia grupo control	34
3.2. Amplitud y latencia grupo TDAH.....	38
4. Comparación ERP P3 entre grupos por frecuencia	42
4.1. Amplitud y latencia frecuencia 500Hz	42
4.2. Amplitud y latencia frecuencia 1000Hz	43
4.3. Amplitud y latencia frecuencia 2000Hz	44
Discusión	45
Referencias Bibliográficas	49

RESUMEN

El propósito del presente estudio fue evaluar el procesamiento temporal, medido a través de paradigma auditivo *oddball* en una tarea de juicio temporal (detección de gap), en adultos con trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) utilizando una tarea conductual y registro electroencefalográfico para obtención de potenciales relacionados a eventos (ERP). Los resultados de los adultos con TDAH fueron comparados con un grupo control.

Los adultos con TDAH presentaron en la tarea conductual mayores umbrales de detección de gap, tiempos de reacción y tasa de errores. En los ERP no se observaron diferencias significativas en el componente P3, sin embargo se observó un aumento importante en la amplitud del componente P2 en grupo con TDAH.

Basado en estos hallazgos, este estudio aumenta la evidencia de que los adultos con TDAH presentan alteraciones en el procesamiento temporal, lo que en adultos estaría relacionada con etapas tempranas de procesamiento del estímulo e indicaría diferentes estrategias de procesamiento en relación a los controles.

ABSTRACT

The aim of the present research was to study temporal processing through an auditory oddball paradigm utilized in an auditory task of temporal judgment (gap detection). A group of adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and a control group with no ADHD were investigated using a behavioural task as well as an electroencephalography recording for the analysis of event-related potentials (ERP). Test results of ADHD adults were compared to those obtained by non-ADHD adults.

Higher (worse) gap detection thresholds, longer reaction time, and higher number of errors were observed in ADHD adults in comparison to non-ADHD adults. No significant differences between both groups were observed for the P3 component of the ERP. The amplitude of the P2 component of the ERP was higher in the group of ADHD adults in comparison to non-ADHD adults.

The present research provides further evidence on the association between temporal processing disorders and ADHD in adult individuals. This temporal processing disorder would occur during early stages of the processing of the acoustic stimulus and it may indicate different processing strategies amongst ADHD adults in comparison to non-ADHA adults.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas ha aumentado la investigación en torno al trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), ya que es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más comunes en los niños, con una prevalencia a nivel mundial que va del 8 al 12% de los niños en edad escolar (Biederman J & Faraone S, 2005; Swanson J, Sergeant J, Taylor E, Sonuga-Barke E, Jensen P & Cantwell D, 1998). Se presenta desde los 3 años de edad y según el Manual diagnóstico y estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV), se caracteriza por niveles inapropiados de atención, hiperactividad e impulsividad, que causa alteraciones en el rendimiento escolar, funcionamiento intelectual, habilidades sociales y funcionamiento ocupacional. El diagnóstico del TDAH actualmente se realiza en base a la documentación de un desarrollo inapropiado, con presencia de síntomas de inatención, impulsividad y agitación motora. Según sean los síntomas predominantes, el DSM-IV distingue tres subtipos: tipo inatento, tipo hiperactivo-impulsivo y tipo combinado. Los síntomas deben presentarse tempranos en el desarrollo (antes de los 7 años), ser pervasivos y crónicos (APA, 1994). Es un cuadro más frecuente en los hombres con una relación de 3:1, aunque el tipo inatento es más frecuente en las mujeres, particularmente en la adolescencia y adultez (Biederman J & Faraone S, 2005). Por otro lado, los niños con TDAH presentan comorbilidad con trastornos de lenguaje, motricidad, relaciones personales, trastornos de aprendizaje y de la conducta (Poeta L & Rosa-Neto F, 2006).

Durante las últimas décadas las investigaciones se han centrado preferentemente en la población infantil, ya que se suponía que este trastorno no se manifestaba en la edad adulta. No obstante, desde la década del 70 se han publicado diversos trabajos que han aportado evidencia para su diagnóstico en esta población. Se estima que entre un 50-80% de los niños diagnosticados con TDAH pueden continuar con los síntomas en la adolescencia y entre un 30-50% persisten

en la adultez (Kessler R, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners K, Faraone S, et al., 2005), aunque los síntomas tienden a declinar con la edad (Adler L, Spencer T, Faraone S, Reimherr F, Kelsey D, Michelson D & Biederman J, 2005).

Las causas exactas del TDAH aún no son completamente conocidas. Su etiología es multifactorial, depende de factores genéticos, ambientales y psicosociales (Biederman J, 2005; Faraone S & Biederman J, 2005). Algunas de las teorías actuales acerca del TDAH proponen que el déficit en el procesamiento temporal de la información puede contribuir a los déficit cognitivos y neuropsicológicos observados en los pacientes (Toplak M, Dockstader C & Tannock R, 2006). Se ha planteado que las habilidades de percepción del tiempo pueden estar directamente relacionadas con las conductas de impulsividad e inatención observadas en este trastorno.

Es por esto que el propósito del presente estudio es profundizar los conocimientos acerca del desempeño en el procesamiento temporal de sonidos en sujetos adultos con TDAH, mediante evaluaciones conductuales y de potenciales relacionados a eventos (ERP), complementando así la escasa información existente en este grupo etéreo. Para esto se evaluará a través de una tarea de juicio temporal a un grupo de sujetos con TDAH y un grupo control normal.

MARCO TEORICO

1. TDAH en el adulto

En el año 1994 los psiquiatras Edward Hallowell y John Ratey, mencionan en su libro "*Driven to Distraction*", una serie de publicaciones del *Royal College of Physicians*, en donde se hace la primera mención formal de que el TDAH en el niño puede persistir en la adultez (Barkley R, Murphy K & Fischer M, 2008).

Los primeros artículos publicados con series de pacientes adultos con TDAH datan de la década del 60. En esa época el trastorno era conocido como daño o disfunción cerebral mínima (DCM). La primera publicación corresponde a un estudio de seguimiento, en donde demostraron la persistencia de los síntomas de hiperactividad o DCM en adultos (Menkes, 1967 en Barkley, et al., 2008). La segunda publicación menciona que los padres de niños con hiperactividad tienen mayor probabilidad de tener ellos también hiperactividad y de sufrir en la edad adulta psicopatía, histeria y alcoholismo (Cantwell, 1975 en Barkley, et al., 2008). Las publicaciones posteriores confirman esta asociación familiar en donde los padres biológicos de niños con hiperactividad también presentan alteración en la atención, control de impulsos y niveles de actividad (Alberts-Corush J, Firestone P & Goodman JT, 1986).

Por otro lado, Harticollis (1968) estudio a 15 adolescentes y adultos jóvenes (15-25 años) con pruebas neuropsicológicas y psiquiátricas, encontrando en ellos síntomas de impulsividad, hiperactividad, concretismo, labilidad emocional, depresión y propensión a conducta agresiva. Algunos de estos sujetos habían demostrado este comportamiento desde la infancia (Barkley, et al., 2008).

Desde esa época a la actualidad el número de publicaciones relacionadas con en TDAH en el adulto se han multiplicado, aportando evidencia de que esta patología de la infancia puede persistir en la adultez.

Paul Wender (1995) fue el primero en entregar criterios explícitos para realizar el diagnóstico de TDAH en el adulto, indicando que los criterios establecidos para los niños en el DSM-II y más tarde DSM-III, no son apropiados para el diagnóstico en pacientes adultos. Plantea que debe entrevistarse al paciente y a un informante (de preferencia los padres), para determinar retrospectivamente el diagnóstico de TDAH en la infancia. Propone siete síntomas que caracterizan el trastorno en el adulto, (1) inatención, (2) hiperactividad, (3) labilidad emocional, (4) irritabilidad y mal genio, (5) intolerancia al estrés, (6) desorganización e (7) impulsividad. Actualmente estos son conocidos como los criterios de *Utah*, que indican que el diagnóstico requiere que los síntomas aparezcan en la infancia, que en la adultez presente síntomas de inatención e hiperactividad y estén presentes al menos dos de los cinco síntomas restantes.

Con las posteriores ediciones del DSM, los criterios de *Utah* se han ido distanciando de las actuales conceptualizaciones clínicas del TDAH en el adulto. Por ejemplo, los criterios de *Utah* incluyen solo sujetos que presentan déficit de atención e hiperactividad en forma permanente y por lo tanto excluyen a los pacientes que presentan el subtipo de predominio inatento, que es más común en la población adulta.

Actualmente, en el adulto es entendido como una patología crónica, y para poder diagnosticarlo es necesaria una cuidadosa entrevista que incluya los criterios del DSM-IV, edad de inicio antes de los 7 años, persistencia de los síntomas y sintomatología actual, debe existir una alteración clínicamente significativa o un deterioro en más de un área importante en su actividad, como en el funcionamiento social, laboral, académico y/o familiar. Los adultos con TDAH suelen manifestar principalmente síntomas de inatención e impulsividad, y la hiperactividad disminuye con la edad manifestándose como un sentimiento subjetivo de inquietud (Trott G, 2006; McGough J & Barkley R, 2004; Wilens T, 2003; Weiss M & Murray C, 2003). Algunos autores proponen que el TDAH puede aparecer *de novo* durante la

pubertad, en donde el mecanismo patogénico serían los cambios hormonales que ocurren en esta etapa del desarrollo (Hesslinger B, Tebartz L, Mochan F & Ebert D, 2003).

Entre un 65 a un 89% de los adultos con TDAH presentan uno o más trastornos neuropsiquiátricos a lo largo de su vida, incluyendo depresión, ansiedad, abuso de sustancias y trastornos de la alimentación (Sobansky E, 2006; Faraone S & Biederman J, 2005; Biederman J, Faraone S, Monuteaux M, Bober M & Cadogen E, 2004). Wilens (2003) demostró que aquellos sujetos que recibieron tratamiento con psicoestimulantes tienen el mismo riesgo de presentar abuso de sustancias que la población general.

La prevalencia del TDAH en el adulto es controversial. Recientes estudios epidemiológicos indican que un 4.4% de la población adulta en los Estados Unidos presentan TDAH (Kessler R, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al., 2006), lo que indica que es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes en los adultos (Ramos J, Bosch R, Castells C, Nogueira M, García E & Casas M, 2006; Biederman J, 2005; Pary R, Lewis S, Matuschka P, Rudzinskiy P, Safi M & Lippmann S, 2002). Si extrapolamos estos datos a la población adulta estimada en nuestro país (INE, 2009), alrededor de medio millón de adultos chilenos podrían presentar TDAH.

2. Bases biológicas del TDAH

2.1. Factores genéticos

En las últimas décadas ha existido un considerable progreso en la comprensión de la etiología del TDAH, se han publicado numerosos estudios que aunque varíen en su metodología y población estudiada, son consistentes en sugerir la influencia de los factores genéticos, es así como se estima que su heredabilidad alcanza entre un 60-70% (Waldman I & Gizer I, 2006).

A pesar de los grandes avances en la biología molecular, aún no se ha podido revelar la complejidad genética de este síndrome, debido probablemente a la complejidad de los fenotipos y su potencial heterogeneidad genética (Doyle A, Willcutt E, Seidman L, Biederman J, Chouinard V, Silva J, et al., 2005).

Se asume que los factores genéticos producen una disfunción a nivel dopaminérgico, es por esto que los genes que se han propuesto como candidatos usualmente están asociados con la transmisión dopaminérgica. Uno de los más estudiados es el receptor de dopamina D4 (DRD4) el cual es prevalente en las redes fronto-subcorticales y su repetición en el exón III ha sido asociado a TDAH. Otros receptores que ha sido estudiado son el DRD2 y DRD5, así como también genes que están relacionados con el sistema noradrenérgico y serotoninérgico, con una variante funcional del gen transportador de serotonina (SLC64A) (Carrasco X, Rothhammer P, Moraga M, Henríquez H, Chakraborty R, Aboitiz F & Rothhammer F, 2006; Biederman J & Faraone, 2005).

2.2. Factores ambientales

Se han propuesto varios factores que pueden contribuir en el TDAH, entre ellos se encuentran la exposición al alcohol y cigarrillo durante la gestación, bajo peso al nacer, entre otros (Biederman J, 2005).

El embarazo y sus complicaciones específicas tales como: toxemia, preeclampsia, pobre salud de la madre, edad de la madre, maduración post-fetal, distress fetal, etc., son factores de riesgo para presentar TDAH. Estas complicaciones frecuentemente se asocian a hipoxia, en donde los ganglios basales son particularmente sensibles, ya que son una de las estructuras metabólicamente más activas en el cerebro, y son muy sensibles al daño hipóxico, por otro lado la disfunción en los ganglios basales, en modelos animales, ha mostrado que causa efectos en el funcionamiento dopaminérgico (Boksa P & El-Khodori B, 2003).

Por otro lado, la exposición crónica al cigarrillo durante el embarazo también parece ser un factor de riesgo, los receptores de nicotina regulan la actividad dopaminérgica, y su alteración podría teóricamente causar TDAH. Un estudio longitudinal (n=1355) mostró un aumento del riesgo de presentar TDAH de un 60% en los hijos de aquellas madres que fumaron durante su embarazo (Schmitz M, Denardin D, Laufer T, Pianca T, Hutz MH, Faraone S, et al., 2006).

2.3. Factores psicosociales

Algunas investigaciones han mostrado que las experiencias adversas durante la infancia pueden aumentar el riesgo de presentar TDAH y de sus trastornos asociados. Biederman y cols. (2002) evaluaron un grupo de sujetos con TDAH (n=280) y otro sin TDAH (n=242) entre 6 y 17 años de edad, a través de un test de asociación entre adversidad ambiental (conflicto familiar, clase social, tamaño familiar, psicopatología materna y criminalidad paterna) y TDAH, encontrando que un alto nivel de adversidad ambiental está asociado con un aumento en el riesgo de presentar TDAH y otras comorbilidades en ambos sexos de una manera dosis dependiente (Biederman J, Faraone S & Monuteaux M, 2002).

Si bien las bases biológicas del TDAH aún no están totalmente dilucidadas, tanto los factores genéticos como ambientales producirían una disfunción en el lóbulo frontal y regiones subcorticales, las que serían la base de este trastorno (Waldman I & Gizer I, 2006; Biederman J, 2005). Esto ha sido corroborado tanto por estudios neuropsicológicos como imagenológicos.

3. Estudios neuropsicológicos

Gran parte de la literatura existente a la fecha, muestra información acerca del funcionamiento neuropsicológico de los niños diagnosticados con TDAH. Estos estudios indican que en relación a los controles normales, los niños con TDAH presentan un peor rendimiento en tareas de atención sostenida, funcionamiento

ejecutivo, inhibición motora, aprendizaje verbal y memoria (Johnson D, Epstein J, Waid R, Latham P, Voronin K & Anton R, 2001). Sin embargo, existe poca información acerca del funcionamiento neuropsicológico en adolescentes, y aún menos en adultos.

En términos generales en niños con TDAH se describen patrones neuropsicológicos pervasivos, en cambio en los adultos aparecen trastornos más específicos.

Holdnack y cols. (1994) evaluaron a 25 adultos con TDAH y 30 controles, con una batería neuropsicológica que incluía tareas de atención sostenida, integración y velocidad psicomotora, funcionamiento ejecutivo, respuesta inhibitoria y aprendizaje verbal, encontrando diferencias entre los sujetos con TDAH y controles solo en la tarea de aprendizaje verbal (lista de palabras) y velocidad psicomotora (Holdnack J, Moberg P, Arnold S, Gur RE & Gur RC, 1994).

En otro estudio se evaluó a 64 sujetos con TDAH y 73 controles, se encontró algo similar, una baja velocidad psicomotora e impedimento en el aprendizaje verbal, además de un bajo rendimiento en tareas de atención auditiva sostenida (Seidman L, Biederman J, Weber W, Hatch M & Faraone S, 1998). Otros hallazgos en adultos indican que los sujetos con TDAH presentan un adecuado razonamiento verbal y memoria visual, pero presentan alteración en la memoria verbal, velocidad motora y de procesamiento, escaneo visual, distractibilidad auditiva y visual, y memoria de trabajo espacial (Young S, Morris R, Toone B & Tyson C, 2006; Johnson D, et al., 2001; Riordan H, Flashman L, Saykin A, Frutiger S, Carroll K & Huey L, 1999).

En un meta-análisis de los déficits neuropsicológicos en los adultos con TDAH, que incluía 33 publicaciones donde se evaluaban sujetos de más de 18 años y que incluían un grupo control, encontraron que los déficits observados eran consistentes con aquellos descritos en los niños, encontrando impedimentos en la atención, inhibición de la conducta y memoria (Hervey AS, Epstein J & Curry JF, 2004).

En resumen, las alteraciones neuropsicológicas encontradas en los adultos con TDAH parecen ser cualitativamente muy similares a las encontradas en los niños, lo que apoya la noción de que es un trastorno crónico (Seidman L, 2006). Estos hallazgos sugieren que las alteraciones observadas en la conducta son el resultado de déficits subyacentes en la respuesta inhibitoria y funcionamiento ejecutivo, a su vez estos déficits se presume que serían consecuencia de una disfunción de los circuitos fronto-estriatales-cerebelares. En particular, se ha puesto mucha atención en los circuitos neurales que conectan la corteza prefrontal y los ganglios basales, quienes modulan la respuesta inhibitoria (Krain A & Castellanos F, 2006).

4. Estudios imagenológicos

Varios estudios imagenológicos, tanto anatómicos como funcionales, han entregado evidencia que involucran a diversas regiones del cerebro en la fisiopatología del TDAH (Schneider M, Retz W, Coogan A, Thome J & Rösler M, 2006; Di Michele F, Prichep L, John R & Chabot R, 2005).

4.1. Estudios anatómicos

En una investigación realizada en adultos, se encontró una disminución de la corteza orbitofrontal izquierda en adultos con TDAH en relación con los controles normales (Hesslinger B, Tebartz L, Thiel K, Haegele J & Ebert D, 2002).

Sin embargo, los estudios realizados en niños han entregado evidencia de que otras regiones cerebrales se encuentran alteradas en el TDAH. El cerebro de los niños con TDAH es significativamente más pequeño, en promedio, a través de la infancia y de la adolescencia, cuando se comparan con los cerebros de niños normales sanos, además esta reducción es más marcada en el hemisferio derecho (Castellanos F, Lee F, Sharp W, Jeffries N, Greenstein D, Clasen L, et al., 2002). Esta disminución en el volumen total del cerebro es de alrededor 3-5%, estas

diferencias se dan incluso en niños que no han sido medicados, lo que sustenta la hipótesis de que la reducción en el volumen cerebral en niños con TDAH no se originan por el tratamiento con estimulantes (Castellanos F & Acosta M, 2004, 2002).

En relación al volumen de la corteza prefrontal (CPF), la cual está implicada en el funcionamiento ejecutivo, normalmente la CPF derecha es ligeramente mayor que la izquierda. En sujetos con TDAH se ha observado que estas cortezas son más simétricas (Castellanos F & Acosta M, 2004). Los estudios que han comparado las diferencias volumétricas de la sustancia gris y blanca de la CPF han encontrado una reducción de ambas en la CPF derecha (Filipek P, Semrud-Clikeman M, Steingard R, Renshaw P, Kennedy D & Biederman J, 1997).

En los ganglios basales (GB), se ha observado disminución en el volumen de los núcleos caudado y putamen (Filipek P, et al., 1997).

En relación al cerebelo, estudios con RNM (resonancia nuclear magnética) han mostrado que los sujetos con TDAH presentan volúmenes de los hemisferios cerebelosos más pequeños y que estos volúmenes se mantienen a través de la adolescencia (Castellanos F, et al., 2002). Dentro del cerebelo, los lóbulos posteroinferiores del vermis (VIII-X) fueron particularmente más pequeños en un grupo de niños (varones) con TDAH y dominancia manual derecha, comparado con un grupo normal pareado (Seidman L, Varela E & Markris N, 2005).

Finalmente, estudios morfométricos del cuerpo caloso han encontrado anomalías en la región posterior que conecta regiones temporales y parietales homotópicas, esto se ha observado tanto en niños como en adolescentes (Seidman L, et al., 2005).

4.2. Estudios funcionales

Las primeras técnicas utilizadas fueron el SPECT (*single photon emission computed tomography*) y el PET (*positron emission tomography*), sin embargo, ambas técnicas requieren la inyección de material radioactivo, además de contar con pobre resolución temporal y mediana resolución espacial. Actualmente se utiliza la RMf (resonancia magnética funcional) la que ofrece una mejor resolución espacial y temporal.

El primer estudio a larga escala realizado en adultos con la técnica PET, mostró que los sujetos con TDAH presentan una disminución en el metabolismo global del cerebro de 8.1% en relación a los controles normales, y una disminución en el metabolismo regional de la corteza cingulada anterior (CCA), área premotora y somatosensorial (Zametkin A, Nordahl T, Gross M, King A, Semple W, Rumsey J, et al., 1990).

Estudios posteriores realizados con RMf también ha mostrado una disminución en el metabolismo de la CCA, GB, ínsula y cerebelo, así como también se ha encontrado hipofunción de los circuitos fronto-estriatales mediados por la dopamina (Bush G, Varena E & Seidman L, 2005; Zang Y, Jin Z, Weng X, Zhang L, Zeing Y, Yang L, et al., 2005).

Varela y cols. (2005) utilizando RMf evaluaron 20 adultos son TDAH, y 20 controles en una tarea de memoria de trabajo verbal, encontrando una disminución en la activación del cerebelo, sugiriendo que esta estructura está involucrada de alguna forma en la fisiopatología de los déficits cognitivos observados en los adultos con TDAH, lo que sin duda refuerza lo descrito en la literatura en relación a las anomalías descritas en el cerebelo en sujetos son TDAH (Varela E, Faraone S, Biederman J, Poldrack R & Seidman L, 2005).

Ashtari y cols. (2006) utilizando la técnica de imágenes por difusión de tensores (*diffusion tensor imaging DTI*), que es una técnica de resonancia magnética que evalúa la difusión del agua en diferentes direcciones, permitiendo de esta forma estudiar la organización e integridad de los tractos de la sustancia blanca en vivo, encontraron que los niños con TDAH presentaban alteraciones en el área premotora derecha, estriatal derecha, pedúnculo cerebral derecho, pedúnculo cerebelar izquierdo, cerebelo izquierdo, y áreas parieto-occipitales izquierdas (Ashtari M, Kumra S, Bhaskar S, Clarke T, Thaden E, Cervellione K, et al., 2005).

4.3. Estudios electrofisiológicos

Desde hace algunos años se ha identificado al Electroencefalograma (EEG) como un método objetivo para identificar las medidas funcionales en niños, adolescentes y adultos con psicopatologías, además que comparado con otros métodos de neuroanatomía funcional, como el PET, SPECT o RMf es más fácil de realizar, más económico, no invasivo y cuenta con mejor resolución temporal.

4.3.1. Electroencefalograma

El hallazgo más común encontrado en los estudios con EEG en sujetos con TDAH, ha sido un incremento en la actividad de las frecuencias bajas, principalmente theta. Este exceso de actividad se ha observado tanto en reposo como durante actividad cognitiva y además va acompañada con déficit en actividad alfa y beta (Hermens D, Soei E, Clarke S, Kohn M, Gordon E & Williams I, 2005; Barry R, Clarke R & Johnstone S, 2003).

En un estudio donde se evaluó a 54 adolescentes varones con TDAH y un igual número de controles pareados, observaron que los sujetos con TDAH muestran significativo incremento en la cantidad absoluta de actividad theta (Lazzaro I, Gordon E, Li W, Lim CL, Plahn M, Whitmont S, et al., 1999).

En sujetos adultos con TDAH, no se observa una disminución tan notoria de las ondas beta, ya que éstas han sido asociadas al aumento en los niveles de hiperactividad, síntoma que no es común en los adultos. Bresnahan y cols. (1999) quienes fueron los primero en estudiar los perfiles de EEG en sujetos adultos con TDAH, trabajaron con tres grupos (niños, adolescentes y adultos) y mostraron que la actividad absoluta theta permanece elevada a través de la adolescencia y la adultez y que la actividad beta disminuye con la edad (Bresnahan S, Anderson J & Barry R, 1999).

Bresnahan & Barry (2002) evaluaron a 50 adultos diagnosticados con TDAH, 50 adultos sin TDAH (que habían sido evaluados, pero fallaron en cumplir los criterios diagnósticos) y 50 controles sanos. Encontrando que el grupo con TDAH difiere de los otros dos con un aumento absoluto y relativo del poder theta, no existiendo diferencia en la actividad beta (Bresnahan S & Barry R, 2002).

Un reciente estudio realizado en adultos con TDAH encontró una gran reducción en el poder alfa, pero no encontró diferencias en el poder theta como había sido descrito previamente (van Dongen-Boomsma M, Lansbergena M, Bekker E, Kooijid S, van der Molene M, Kenemansf L & Buitelaara J, 2010).

4.3.2. Potenciales relacionados a eventos (ERP)

Los ERP corresponden a fluctuaciones de voltaje cerebral, resultantes de la premediación de múltiples ensayos, en un sujeto sometido a la percepción de uno o más estímulos. Se ha observado que los ERP están fuertemente correlacionados temporalmente con muchos eventos cognitivos (Picton T, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard S, Johnson R, et al., 2000). Existen componentes que se correlacionan con las etapas del procesamiento sensorial y cognitivo de un determinado estímulo (fig. 1) y por tanto son aplicables a la investigación de procesos auditivos centrales en el dominio de la temporalidad (Bertoli S, Smurzynski J & Probst R, 2002).

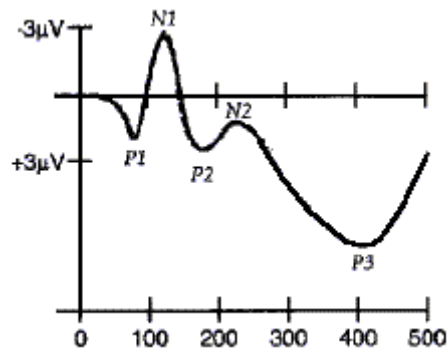


Fig. 1. Componentes de los ERP.

Durante el proceso atencional, se ha observado la aparición de una deflexión negativa seguida de una positiva entre unos 100 a 200 ms posteriores al estímulo. Estas deflexiones de voltaje se han denominado complejo N1-P2. Se postula que el componente N1 representa la extracción inicial de la información desde el análisis sensorial del estímulo, o a la excitación asociada con la localización de la información producida a nivel de la corteza primaria. Tradicionalmente se observa a los 80-100 ms aproximadamente. A su vez el componente P2 representa la inhibición de la entrada sensorial del procesamiento posterior, a través de la identificación automática y discriminación/clasificación, actuando como un mecanismo temprano de resolución de problemas (Lijffjt M, Lane S, Meier S, Boutros N, Urroughs S, Steinberg J, Moeller G & Swann A, 2009; Oades RD, 1998). El componente P2 se observa a los 160-200 ms después de producida la estimulación y pareciera ser generado en el lóbulo temporal (Momade R, 2003).

Estudios utilizando tareas de escucha pasiva de un estímulo único, muestran que la amplitud del componente N1 está reducida en sujetos con TDAH de 7-9 años, pero no en sujetos menores (6-7 años), o mayores (9-12 años). En tareas de tipo *oddball* tampoco se han encontrado diferencias en la amplitud de N1 en sujetos de 10 años de edad controles y con TDAH (Barry RJ, Johnstone SJ & Clarke A, 2003).

El componente P2 durante una tarea *oddball* de 3 tonos pasiva presenta una amplitud mayor en los sujetos con TDAH que en los controles (Oades R, Dittmann A, Schepker R, Eggers C & Zerbin D, 1996). Otros autores han reportado un aumento

en la amplitud en sujetos con TDAH de 8-16 años, pero no en el grupo de 16-18 años, presentando además una diferente topografía en relación a los controles de los mismos rangos de edad, lo que indicaría un patrón cualitativamente distinto de activación cerebral (Johnstone SJ, Barry RJ & Anderson JW, 2001). Este incremento en la amplitud del P2 también ha sido descrita en muestras de adolescentes (Lazzaro I, Gordon E, Whitmant S, Meares R & Clarke S, 2001).

El componente N2 aparece entre los 100-200 ms, en tareas de atención activa este componente representa la detección endógena de la falta de coincidencia relacionada a la discriminación del estímulo. Algunos autores han planteado que este componente no es usual de encontrar en adultos en tareas de tipo *oddball* y que se iría reduciendo desde la niñez hacia la adolescencia lo que sería reflejo de la maduración del proceso de discriminación de los estímulos (Johnstone SJ, Barry RJ, Anderson JW & Coyle SF, 1996).

La amplitud del componente N2 se encuentra reducida en niños con TDAH de 6-9 años, pero no en niños de 9-12. Lazzaro (2001) encontró una reducción en la amplitud y un aumento en la latencia en niños con TDAH entre 11-17 años. Por otro lado, en adultos se ha encontrado que la amplitud está significativamente aumentada en sujetos con TDAH (Prox V, Dietrich DE, Zhang Y, Emrich HM & Ohlmeier MD, 2007).

Un tercer componente positivo observado en tareas atencionales es el componente P3, que tiene su máxima amplitud en la región fronto-central y es elicitado por un estímulo auditivo o visual infrecuente. Este componente ha sido asociado a procesos de atención involuntaria y se describe que tiene dos fases, una temprana que tiene su peak entre 200-250 ms y una tardía entre 300-350 ms. El primer componente es generado por cortezas auditivas y temporo-parietales, mientras que el tardío es generado principalmente por las cortezas prefrontales (Gumenyuk V, Kororzyukov A, Escera C, Hämäläinen M, Huotilainen M, Häyrynen T, et al., 2005). La amplitud, que representa la distribución de los recursos cognitivos

durante la evaluación del estímulo, se ha observado que disminuye en la medida que la relevancia de la tarea disminuye así como también la motivación del sujeto, en tanto que aumenta en la medida que la probabilidad de aparición del estímulo es menor. Por su parte, la latencia se relaciona con el procesamiento de la información, en particular con la velocidad de procesamiento y clasificación del estímulo (Picton, et al., 2000).

En relación a los hallazgos en P3, la amplitud de éste se encuentra disminuida en sujetos con TDAH, siendo mayor esta diferencia en relación a los controles en sujetos menores de 12 años. En pruebas de atención sostenida se ha observado un aumento en la latencia y una menor amplitud en sujetos con TDAH (Alexander DM, Hermens DF, Keage HA, Clark CR, Williams LM, Kohn MR, et al., 2008; Brown C, Clarke A, Barry R, McCarthy R, Selikowitz M & Magee C, 2005; Barry R, et al., 2003). Las interpretaciones para esta reducción son variadas, incluyen una anormal capacidad de distribución, déficit en la atención, deficiente actualización de la memoria a corto plazo y déficit en el procesamiento relacionados con la memoria (Johnstone SJ, et al., 2001). Estudios realizados en adolescentes no encontraron diferencias en la amplitud de TDAH versus controles en tarea *oddball* auditiva (Lazzaro I, et al., 2001).

Es así como los estudios con ERP sugieren la existencia de anomalías sensoriales y en el procesamiento de la información cognitiva en sujetos con TDAH (Prox V, et al., 2007).

Las teorías actuales acerca del TDAH y los trabajos empíricos sugieren que el déficit en el procesamiento temporal de la información puede contribuir de alguna forma a los déficits cognitivos y conductuales observados en los sujetos con TDAH, y es por esto que ha sido objeto de estudio en los últimos años (Toplak M, et al., 2006).

5. Procesamiento temporal

El tiempo y el espacio son dimensiones fundamentales de nuestra existencia. Por un lado, el espacio gradualmente ha perdido su valor debido al desarrollo de las redes computacionales, las telecomunicaciones, etc., sin embargo el tiempo se ha vuelto cada vez más esencial, ya que es fundamental para realizar nuestras actividades diarias, como el lenguaje, la música o para el simple hecho de esperar que un evento ocurra (Buhusi B & Meck W, 2005).

El procesamiento temporal es una compleja actividad cognitiva que involucra distintos niveles (Toplak M, Rucklidge J, Hetherington S, John S & Tannock, 2003). Este procesamiento incluye: (a) habilidad para discriminar entre breves intervalos de tiempo, los que pueden diferir en el orden de milisegundos a segundos (discriminación de duración), (b) estimar la separación entre dos estímulos que pueden estar separados por breves periodos de tiempo (juicio temporal), (c) reproducir periodos de tiempo específicos con gran precisión (producción y reproducción de duración), (d) estimar la duración de un evento o estímulo específico (estimación verbal), (e) predecir el inicio de un evento o estímulo próximo (anticipación) y (f) golpear consistentemente con una tasa específica o auto-determinada (*finger tapping*) (Toplak M, et al., 2006).

Si bien se han propuesto una variedad de teorías que intentan explicar los mecanismos del procesamiento temporal, la hipótesis del reloj interno es la que parece tener mayor aceptación entre los investigadores actuales. Este reloj actuaría como un marcapasos central, el cual emite pulsos que son acumulados en un contador, el número de pulsos que son contados determina la longitud percibida de un intervalo. Esta representación luego es transferida a la memoria de trabajo, donde las representaciones de intervalo son mantenidas y manipuladas de acuerdo a los objetivos (por ej., comparar dos intervalos de tiempo). En la eficiencia del acumulador también estarían involucrados procesos atencionales. Es así, como la combinación de estos diferentes procesos permiten la percepción subjetiva del tiempo, con la contribución relativa de cada uno, la que difiere dependiendo de la duración del intervalo de tiempo o de la demanda cognitiva del evento temporal

(Toplak M, et al., 2006; Grondin S & Girard C, 2005; Rao S, Mayer A & Harrington D, 2001).

Los sistemas neurales que permiten el funcionamiento de los diferentes procesos de la percepción del tiempo aún son materia de debate (Rao S, et al., 2001; Harrington D, Haaland K & Knight R, 1998). En relación a la contribución de los hemisferios cerebrales para el procesamiento temporal de la información es sabido que el hemisferio izquierdo tiene ventaja sobre el derecho cuando la tarea temporal involucrada es juzgar el orden temporal relativo de dos eventos sensoriales (Sulakhe N, Elias L & Lejbak L, 2003; Harrington D, et al., 1998). Por otro lado los GB y el cerebelo lateral han sido candidatos lógicos para las operaciones del reloj interno, ya que son estructuras que no sólo tienen un rol en el funcionamiento motor, sino que además están involucradas en procesos motivacionales, cognitivos y que además median la percepción del tiempo. La lesión en estas estructuras habitualmente alteran los comportamientos que dependen de precisión temporal, tales como los movimientos rítmicos en la enfermedad de Parkinson y la regulación de la actividad muscular (dismetria) en lesiones cerebelosas (Rao S, et al., 2001; Matell M & Meck W, 2000).

Estudios recientes indican que existirían dos circuitos de tiempos los cuales estarían dissociados. Un sistema de tiempo automático que opera en el rango de los milisegundos, el cual sería utilizado en eventos de tiempo discretos (discontinuos) y que involucra principalmente al cerebelo y otro para eventos continuos que es controlado cognitivamente por un sistema de tiempo que requiere atención y que involucra a los GB y estructuras corticales relacionadas (Buhusi B & Meck W, 2005).

Es así como algunas enfermedades neurológicas que involucran el sistema dopaminérgico tales como la Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington y la Esquizofrenia han aportado información al respecto. Pacientes con Parkinson, en donde se produce una degeneración en las proyecciones nigroestriatales dopaminérgicas, han demostrado que las operaciones del reloj interno están reguladas por dopamina a nivel del estriado (Buhusi B & Meck W, 2005; Harrington

D, et al., 1998), los pacientes sometidos a tratamiento dopaminérgico muestran mejoría en el tiempo motor y en la percepción del tiempo, ocurriendo lo contrario cuando disminuyen los niveles de dopamina (Matell M & Meck W, 2004; Malapani C, Rakitin B, Levy R, Meck W, Deweer B, Dubois B & Gibbon J, 1998). Pacientes con Enfermedad de Huntington, que es una enfermedad neurodegenerativa autosómica dominante que produce degeneración de neuronas en el núcleo caudado y putamen, rinden mas bajo en test de intervalos de tiempo en relación a controles normales (Buhusi B & Meck W, 2005). Por otro lado, estudio en sujetos con lesiones en el cerebelo lateral también muestran alteración en el mecanismo reloj interno (Malapani C, Dubois B; Rancurel G & Gibbon J, 1998).

Como se revisó anteriormente el procesamiento temporal tiene varios componentes, uno de ellos es el juicio temporal que se evalúa a través de la detección de intervalos silente o gap. Habitualmente se utilizan tareas psicoacústicas donde se le pide a los sujetos que juzguen un determinado periodo de silencio entre dos sonidos continuos. La detección del gap ocurre en promedio a los 2-3 ms. en sujetos normales y depende de variables como la intensidad de presentación del estímulo, frecuencia, ancho de banda y tipo de canal utilizado (Uther M, Jansen D, Huotilainen M, Ilmoniemi R & Näätänen R, 2003), así como también de las variables propias de los estudios psicoacústicos, tales como el nivel atencional, concentración y motivación del sujeto, además de la tarea y el criterio de respuesta utilizado (Sergeant J, Geurts H, Huilbregts S, Scheres A & Oosterlaan J, 2003).

5.1. Procesamiento temporal en TDAH

Como ya fue mencionado, las teorías actuales del TDAH indican que el déficit en el procesamiento temporal contribuye a los déficits cognitivos y conductuales observados, es así como las descripciones clínicas de los sujetos con TDAH indican que tienen marcada dificultad en seguir instrucciones que contengan parámetros de tiempo, cumplimiento de plazos asignado, ajustar el comportamiento a contextos que requieren tiempo, como por ejemplo interrumpir una conversación en curso, dificultad

para esperar turnos, etc. (Seidman L, 2006; Buhusi B & Meck W, 2005). Dentro de estas teorías se encuentran las del control inhibitorio (Barkley R, Murphy K & Bush T, 2001), modelo de doble ruta (Sonuga-Barke E, 2003), modelo de disfunción del procesamiento regulatorio, y el modelo de déficit en el tiempo motor (Sergeant J, 2000).

La teoría del control inhibitorio indica que la alteración en la memoria de trabajo afecta el procesamiento temporal (Barkley R, et al., 2001). El modelo de doble ruta (aversión al retardo) indica que el déficit primario es debido a la preferencia por una recompensa inmediata o bien aversión al retardo (Sonuga-Barke E, 2003; Sonuga-Barke E, Saxton T & Hall M, 1998). El modelo de disfunción del procesamiento regulatorio sugiere que la variabilidad en los rendimientos observada en sujetos con TDHA, es debida a una deficiente distribución de los recursos. Finalmente, el modelo de déficit motor indica que las alteraciones observadas en medidas de procesamiento temporal se deben a un déficit motor de salida. En resumen, estas teorías incluyen alteraciones en las funciones ejecutivas, procesos motivacionales, excitación y recursos energéticos, y salida motora (Toplak M, et al., 2006).

En aquellos estudios donde se evalúa *duración de la discriminación*, habitualmente se les pide a los sujetos comparar dos intervalos de tiempo de similar duración y comparar cuál es mas largo o más corto (por ej., comparar longitud entre 500 ms y 700 ms). En ellos se ha evidenciado que los sujetos con TDAH presentan un menor rendimiento que los normales, lo que se traduce en que requieren de diferencias mayores de duración para poder discriminar. Lo anterior, se ha observado tanto en niños como en adolescentes, en modalidad auditiva y visual (Toplak M, et al., 2006).

En los estudios que han evaluado *juicio temporal*, se le pide a los sujetos que discriminen si hay uno o dos estímulos. Brown & Vickers (2004) no encontraron diferencias en los sujetos con TDAH en relación a los controles y ambos hemisferios

eran equivalentes para la tarea, claro que el estímulo utilizado fue en modalidad visual (Brown L & Vickers J, 2004). Breier y cols. (2003) utilizando una tarea psicoacústica en niños con TDAH, y niños con dislexia con y sin TDAH encontraron que el grupo de TDAH presenta una disminución general en el rendimiento, mientras que los niños con dislexia presentan déficit específicos en la detección del inicio de un sonido (Breier J, Fletcher J, Foorman B, Klass P & Gray L, 2003).

El único estudio que ha evaluado la *producción de duración* en modalidad auditiva, donde el sujeto se le pregunta por una duración especificada por el examinador (ej. dígame cuántos minutos han pasado) encontró que los sujetos con TDAH son menos precisos que los controles (Van Meel C, Oosterlaan J, Heslenfeld D & Sergeant J, 2005).

En tareas de *estimación verbal*, donde se le pide al sujeto que estime verbalmente la duración de un intervalo. McGee y cols. (2004) evaluaron niños con TDAH, con lesión hemisferio derecho (HD) y controles normales, encontrando que los niños con TDAH sobre estimaban los tiempos presentados, lo que no ocurría en los normales ni en niños con lesión en el HD (McGee R, Brodeur D, Symons D, Andrade B & Fahie C, 2004). Otro estudio encontró que estas diferencias desaparecían cuando se controlaba el nivel intelectual en un grupo de adultos jóvenes y controles normales (Barkley R, et al., 2001).

Los estudios que evalúan *tareas de anticipación*, donde habitualmente se presentan una serie de estímulos con una tasa determinada, el sujeto debe aprender y predecir cuando vendrá el próximo estímulo, se han encontrado diferencias significativas entre TDAH y controles, donde los sujetos con TDAH presentan mayor variabilidad interindividual y son menos precisos en anticipar la tarea en relación a los controles (Toplak M & Tannock R, 2005).

Finalmente, en tareas de *finger tapping*, se han encontrado diferencias en los niños con TDAH con mayor variabilidad interindividual (Toplak M & Tannock R,

2005), así como también se han encontrado rendimientos similares a los controles normales y niños con dislexia (Tiffin-Richards M, Hasselhorn M, Richards M, Banaschewski T & Rothenberger A, 2004).

Como se ha revisado, la evidencia que existe en relación a los déficits en la percepción del tiempo en sujetos con TDAH no sólo es limitada, sino que además los hallazgos han sido inconsistentes entre diferentes autores, siendo además escasa la investigación realizada en sujetos adultos. Por otro lado, las mediciones electrofisiológicas tales como el ERP son métodos más objetivos que nos entregan información acerca de la secuencia de eventos cerebrales que subyacen a la audición, y por tanto son más aplicables para la investigación de los procesos auditivos centrales en el dominio de la temporalidad (Di Michele F, et al., 2005; Bertoli S, et al., 2002; Hillyard S & Kutas M, 1983)

Es por esto que en el presente estudio se evaluará a sujetos con TDAH y un grupo control normal, a través de una tarea de procesamiento temporal (juicio temporal) la cual será medida a través de una tarea conductual y electrofisiológica. Dado lo expuesto anteriormente este tema es de alto interés, ya que la mayoría de las investigaciones se han realizado en niños.

HIPÓTESIS GENERAL

Los adultos con TDAH presentan déficit en el procesamiento temporal de sonidos, evaluado en una tarea de juicio temporal.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

Los adultos con TDAH presentan un umbral mayor de detección de gap auditivo, tiempos de reacción y tasa de errores, medido en una tarea conductual, respecto a sujetos controles normales.

Electrofisiológicamente presentan diferencias en el componente P3 durante una tarea de juicio temporal, respecto a sujetos controles normales.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar el rendimiento de adultos con TDAH en una prueba de juicio temporal de sonidos, medida en una tarea conductual y a través de ERP (P3).

Objetivos específicos

1. Determinar el umbral de detección de gap y rendimiento conductual en adultos con TDAH.
2. Determinar el umbral de detección de gap y rendimiento conductual en sujetos controles.
3. Comparar el umbral de detección de gap y rendimiento conductual entre sujetos adultos con TDAH y controles.
4. Determinar la latencia y amplitud del ERP P3 en sujetos con TDAH.
5. Determinar la latencia y amplitud del ERP P3 en sujetos controles.
6. Comparar la latencia y amplitud del ERP P3 entre sujetos adultos con TDAH y controles.

MATERIAL Y METODO

1. Participantes

En el estudio participaron 27 sujetos adultos, 12 sujetos con TDAH y 15 sujetos controles normales.

Los participantes con TDAH fueron diagnosticados y derivados del Departamento de Neurología y Psiquiatría de la Pontificia Universidad Católica de Chile. El diagnóstico fue en base a los criterios del DSM-IV y *Adult ADHD Self Report Scale* (ASRS v1), los criterios de inclusión fueron: (a) no tener historia de enfermedades neurológicas, esquizofrenia, trastornos afectivos y trastornos del desarrollo; (b) normalidad auditiva (c) diestros, y (d) no consumir medicamentos estimulantes o depresor del sistema nervioso central al menos 24 horas antes de la evaluación.

Los participantes del grupo control fueron seleccionados de los alumnos de pregrado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Cumplen con los mismos requisitos a excepción del diagnóstico de TDAH, además fueron pareados por edad, escolaridad, lateralidad y género.

Todos los participantes firmaron consentimiento informado para participar en el estudio. El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

2. Muestra

La muestra final quedó constituida por 10 adultos con TDAH, con un promedio edad 27,8 años y 10 adultos controles con un promedio de edad 27 años (tabla 1), todos los sujetos eran diestros.

Tabla 1. Características demográficas de la muestra.

Medida	Control (n=10)	TDAH (n=10)	p-value
	Media ± ES	Media ± ES	
Edad (años)	27,0 ± 1,39	27,8 ± 1,42	NS
Escolaridad (años)	16,4 ± 0,36	16,0 ± 0,22	NS
Género	Hombres=4; Mujeres =6	Hombres=4; Mujeres =6	

No hay diferencias significativas entre los grupos en edad, escolaridad, distribución por género y lateralidad.

3. Procedimientos

Los participantes fueron evaluados en una o dos sesiones con una duración aproximada total de 2 hrs.

En la primera etapa los participantes fueron evaluados en una tarea conductual donde se obtuvo el umbral de detección de gap para cada una de las frecuencias evaluadas, en la segunda etapa se realizó el registro electroencefalográfico.

La tarea de detección de umbral se aplicó a través de un computador personal, utilizando audífonos que entregaban los estímulos en forma binaural a una intensidad confortable para el sujeto.

Para la adquisición del registro electroencefalográfico se utilizó el Software Scan 4.3 de Neuroscan®. Los datos fueron obtenidos con una gorra de 20 canales utilizando los electrodos indicados por el fabricante (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1, O2 y Gnd) con la configuración internacional 10-20, referenciados a electrodos ubicados en las mastoides promediados. El electro-oculograma (EOG) fue medido con 4 electrodos de superficie periorbitales, dos en el eje vertical y dos en el horizontal. El equipo está ubicado dentro de una jaula Faraday, de manera de disminuir el ruido electromagnético en la cámara de registro.

El registro fue obtenido con un amplificador NuAmps con una ganancia de 0.1-30 Hz, rechazando todas las señales de entrada mayores $\pm 50\mu\text{V}$. En nivel de impedancia de los electrodos fue ser menor o igual a 5k Ω .

4. Estímulos

Tanto la tarea de detección de umbral, como la tarea para el registro electroencefalográfico fue creada con el software de estimulación Cogent (Versión 2000 v1.25; www.vislab.ucl.ac.uk/Cogent) en Matlab (Versión 7.0 R13; MathWorks; Natick MA; USA).

4.1. Tarea detección de umbral

La tarea consistió en detectar gap o pequeñas separaciones de tiempo entre dos estímulos iguales. El sujeto debió atender a 41 estímulos que tuvieron una duración de 60 ms, 20 de estos estímulos no presentaban intervalos de silencio y los 21 restantes estaban separados por intervalos de silencio que oscilaban entre 0 y 14 ms. Los participantes fueron instruidos a presionar una determinada tecla en el computador cuando escuchaban un estímulo y otra diferente cuando escuchaban dos.

Cada intervalo se presenta aleatoriamente 3 veces, de manera de determinar el umbral de detección, el cual correspondió a la menor diferencia de tiempo entre el inicio de los estímulos al que el sujeto reportó haber percibido el 50% de las veces 2 estímulos. Se evaluaron en las frecuencias 500, 1000 y 2000 Hz.

4.2. Tarea cuantificación ERP

Para el registro de la actividad electroencefalográfica, se utilizó un paradigma auditivo *oddball*. La tarea estuvo compuesta por dos tipos de estímulos: (1) 245 estímulos *frecuentes o estándar* (70%) y (2) 105 estímulos *infrecuentes* (30%), los cuales son presentados con un intervalo interestímulo (ISI) distribuido al azar entre 500 y 1000 ms. El estímulo *frecuente* consistió en un tono puro de 60 ms de duración en las frecuencias 500, 1000 y 2000 Hz (figura 2). El estímulo *infrecuente* correspondió a un tono de la misma duración y frecuencia que el estímulo frecuente, pero que presentaba un gap en su interior, de acuerdo a los siguientes criterios: (1) el

umbral de gap obtenido en la tarea psicoacústica (umbral), (2) un intervalo por debajo del umbral (sub-umbral) y (3) un intervalo por sobre el umbral (supra-umbral) (tabla 2). Los estímulos infrecuentes fueron presentados de forma pseudo azarosa, de manera tal que dos estímulos iguales no podían ser correlativos. Todos los estímulos fueron presentados en forma binaural a través de audífonos de inserción. Los participantes fueron instruidos a mantener su mirada en un punto de fijación ubicado en el centro de un monitor y al igual que en a prueba conductual a presionar una determinada tecla en el computador al escuchar un estímulo y otra diferente al escuchar dos.

Así, la tarea electrofisiológica estaba constituida por 3 sub-tareas, en donde se midió la respuesta cerebral frente a 350 estímulos en la frecuencias 500, 1000 y 2000 Hz.

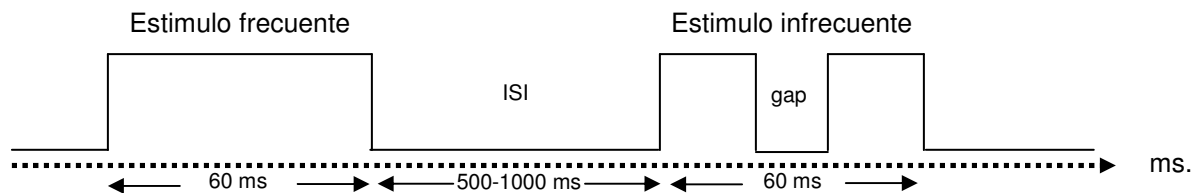


Fig. 2. Ejemplo de estímulos frecuente/infrecuente.

Tabla 2. Intervalos de gap para estímulos infrecuentes.

Umbral Sujeto	-1	Umbral	+1
2	1	2	4
4	2	4	6
6	4	6	8
8	6	8	10
10	8	10	12
14	12	14	16

5. Cuantificación ERP

Para el análisis de la señal se eliminaron de los registros los movimientos oculares en base a la forma de onda del EOG vertical y horizontal, utilizando un filtro espacial. Posteriormente, se segmentan el registro en épocas entre 100 ms pre-

estímulo y 1200 ms post-estímulo. Estas épocas fueron promediadas y filtradas utilizando un filtro pasabajo digital a 25 Hz, con una atenuación de 24 dB/Oct, la línea de base fue corregida para todos los estímulos. Finalmente se consideró como P3 al punto más positivo entre 300/320 y 480 ms en la región fronto-central (Picton T, et al., 2000).

6. Análisis Estadístico

Los resultados fueron analizados utilizando el software SPSS v12. El test de normalidad de datos se realizó mediante la prueba de Shapiro-Wilks.

Para los datos normales se utilizó prueba t para muestras independientes, ANOVA para muestras independientes y para el análisis *post-hoc* Bonferroni.

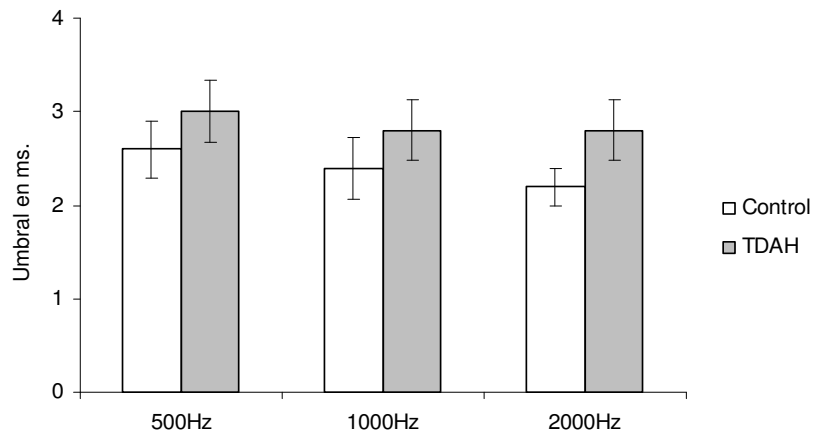
Para los datos no normales se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la tarea de detección de umbral en ambos grupos.

1. Tarea detección de umbral.

En la figura 3, se muestran los promedios de detección de umbral.



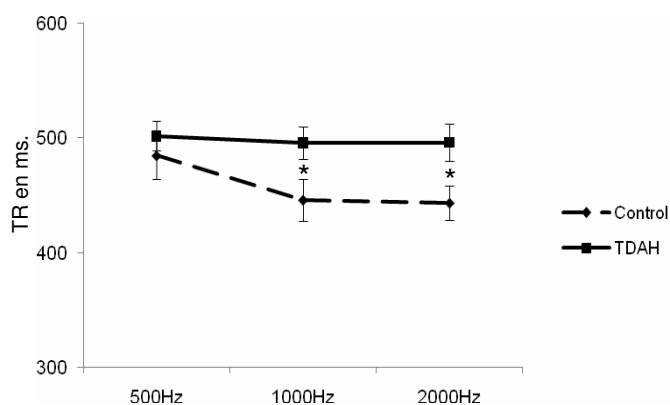
Frecuencia	Grupo	Media ± ES	p-value
500 Hz	Control	2,6 ± 0,30	NS
	TDAH	3,0 ± 0,33	
1000 Hz	Control	2,4 ± 0,33	NS
	TDAH	2,8 ± 0,32	
2000 Hz	Control	2,2 ± 0,20	NS
	TDAH	2,8 ± 0,32	

Fig. 3. Promedio de umbral de detección de gap.

Como se observa en la figura 3, en todas las frecuencias el grupo con TDAH presenta mayores umbrales de detección de gap. Para la frecuencia 500 Hz el grupo control obtiene 2,6 ms y el grupo TDAH 3,0 ($p=0,338$), en la frecuencia 1000 Hz el grupo control obtiene 2,4 ms y el TDAH 2,8 ($p=0,673$) y en la frecuencia 2000 Hz el grupo control obtiene 2,2 y el TDAH 2,8 ($p=0,135$). En ninguna de las frecuencias hay diferencias significativas entre los grupos.

2. Resultados conductuales

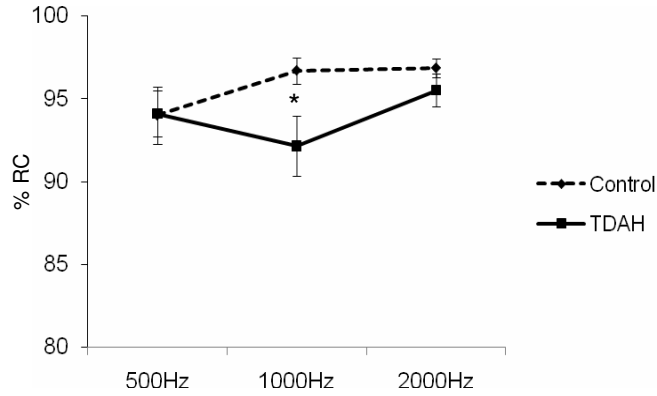
A continuación se presentan los resultados conductuales obtenidos por los participantes durante la obtención de los ERP. En la figura 4 se muestran los tiempos de reacción (TR) en ambos grupos para las 3 frecuencias evaluadas.



Frecuencia	Grupo	Media ± ES	p-value
500 Hz	Control	484,67 ± 20,21	NS
	TDAH	501,58 ± 12,94	
1000 Hz	Control	445,99 ± 18,41	<0,05
	TDAH	495,68 ± 13,76	
2000 Hz	Control	443,38 ± 14,76	<0,05
	TDAH	496,04 ± 16,24	

Fig. 4. Tiempos de reacción en ambos grupos en frecuencias 500, 1000 y 2000 Hz.

En todas las frecuencias, el grupo con TDAH presentan en promedio mayores tiempos de reacción, la diferencia solo es significativa para las frecuencias 1000 y 2000 Hz ($p=0,049$; $p=0,026$). En ambos grupos los mayores TR son en la frecuencia 500 Hz.



Frecuencia	Grupo	Media ± ES	p-value
500 Hz	Control	94,0 ± 1,72	NS
	TDAH	94,1 ± 1,39	
1000 Hz	Control	96,7 ± 0,80	<0,05
	TDAH	92,2 ± 1,80	
2000 Hz	Control	96,9 ± 0,55	NS
	TDAH	95,5 ± 1,01	

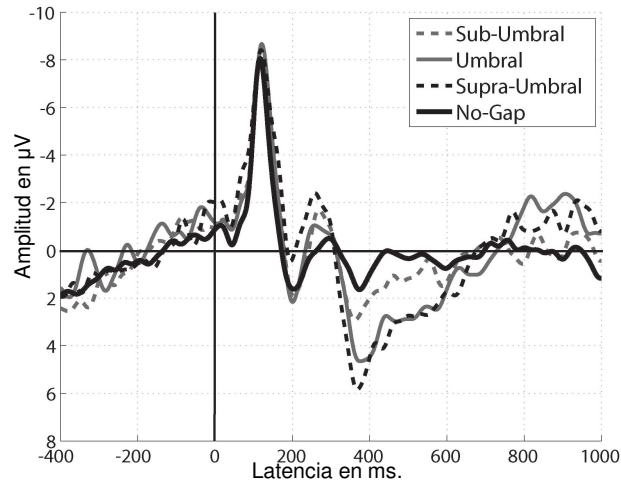
Fig. 5. Porcentaje de respuestas correctas en frecuencias 500, 1000 y 2000 Hz.

La figura 5 muestra el porcentaje de respuestas correctas (RC) para ambos grupos. En la frecuencia 500 Hz ambos grupos presentan similar porcentaje de respuestas correctas. En las frecuencias 1000 y 2000 Hz, el grupo con TDAH presentan menor cantidad de respuestas correctas, siendo esta diferencia significativa solo en la frecuencia 1000 ($p=0,023$). En ambos grupos la frecuencia con mayor cantidad de respuestas correctas es 2000Hz. El tipo de error más frecuente fue el de omisión (no respuesta).

3. Resultados ERP P3 por grupo

3.1. Amplitud y latencia grupo control

A continuación se presentan las amplitudes y latencias obtenidas por el grupo control en la frecuencia 500 Hz.



Condición	Amplitud*	Latencia
	Media \pm ES	Media \pm ES
No-gap	1,70 \pm 0,38	374,4 \pm 3,57
Sub-umbral	2,90 \pm 0,61	364,9 \pm 6,78
Umbral	4,74 \pm 0,88	385,9 \pm 5,35
Supra-umbral	5,76 \pm 0,92	364,0 \pm 7,56

*P<0,05

Fig. 6. Potencial P3 frecuencia 500 Hz en grupo control.

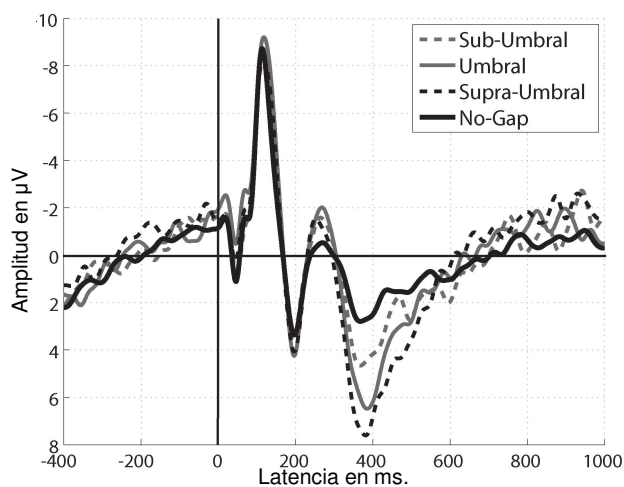
Como se observa en la figura 6, la amplitud del potencial P3 es menor para la condición de no gap y esta va aumentando en relación a la magnitud de este. Solo se observan diferencias significativas, entre las distintas condiciones, en amplitud. A continuación se presentan las comparaciones entre las distintas condiciones tanto para la amplitud como para la latencia.

Tabla 3. Comparación amplitudes y latencias en frecuencia 500 Hz grupo control

Comparación	Amplitud			Latencia		
	Dif. Media	t	p-value	Dif. Media	t	p-value
No-gap vs Sub-umbral	-1,317	1,90	NS	9,5	1,00	NS
No-gap vs Umbral	-3,146	4,54	<0,05	-11,5	1,21	NS
No-gap vs Supra-umbral	-4,336	6,30	<0,05	10,4	1,09	NS
Sub-umbral vs Umbral	-1,829	2,64	NS	-21	2,21	NS
Sub-umbral vs Supra-umbral	-3,05	4,40	<0,05	0,9	0,09	NS
Umbral vs Supra-umbral	-1,221	1,76	NS	21,9	2,30	NS

En la tabla 3 se observa que solo hay diferencias entre las amplitudes. El análisis *post-hoc* indica que estas diferencias se dan entre las condiciones no-gap vs umbral ($p=0,027$), no-gap vs supra-umbral ($p=0,001$) y en sub-umbral vs supra-umbral ($p=0,034$).

A continuación se presentan los resultados del grupo control para la frecuencia 1000 Hz.



Condición	Amplitud*	Latencia
	Media ± ES	Media ± ES
No-gap	3,86 ± 0,89	380,5 ± 10,06
Sub-umbral	6,06 ± 1,29	369,5 ± 8,50
Umbral	7,72 ± 1,38	385,9 ± 7,52
Supra-umbral	9,40 ± 1,20	373,8 ± 6,51

*P<0,05

Fig. 7. Potencial P3 frecuencia 1000 Hz en grupo control.

Como se observa en la figura 7, al igual que el frecuencia 500 Hz, en 1000 Hz la amplitud del potencial P3 es menor para la condición de no gap y esta va aumentando en relación a la magnitud de este.

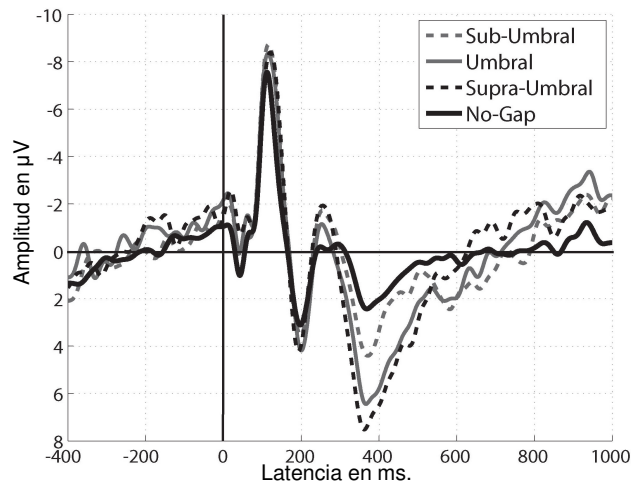
Tabla 4. Comparación amplitudes y latencias en frecuencia 1000 Hz grupo control

Comparación	Amplitud			Latencia		
	Dif. Media	t	p-value	Dif. Media	t	p-value
No-gap vs Sub-umbral	-2,2	2,79	NS	11	1,31	NS
No-gap vs Umbral	-3,854	4,85	<0,05	-5,4	0,64	NS
No-gap vs Supra-umbral	-5,536	7,03	<0,05	6,7	0,80	NS
Sub-umbral vs Umbral	-1,654	2,10	NS	-16,4	1,96	NS
Sub-umbral vs Supra-umbral	-3,336	4,23	<0,05	-4,3	0,51	NS
Umbral vs Supra-umbral	-1,682	2,13	NS	12,1	1,44	NS

Al igual que en la frecuencia 500Hz, solo hay diferencias entre las amplitudes. El análisis *post-hoc* indica que estas diferencias se dan entre las condiciones no-gap

vs umbral ($p=0,039$), no-gap vs supra-umbral ($p=0,016$) y para sub-umbral vs supra-umbral ($p=0,034$).

Los resultados del grupo control para la frecuencia 2000 Hz, se presentan en la figura 8.



Condición	Amplitud*		Latencia	
	Media \pm ES	Media \pm ES	Media \pm ES	Media \pm ES
No-gap	2,49 \pm 1,06	380,5 \pm 9,52		
Sub-umbral	4,36 \pm 1,37	384,8 \pm 8,01		
Umbral	6,62 \pm 1,45	372,7 \pm 7,28		
Supra-umbral	7,59 \pm 9,12	376,2 \pm 7,67		

* $P < 0,05$

Fig. 8. Potencial P3 frecuencia 2000 Hz en grupo control.

En los 2000Hz, se mantiene tendencia de aumento de amplitud en torno al gap. No hay diferencia entre las latencias.

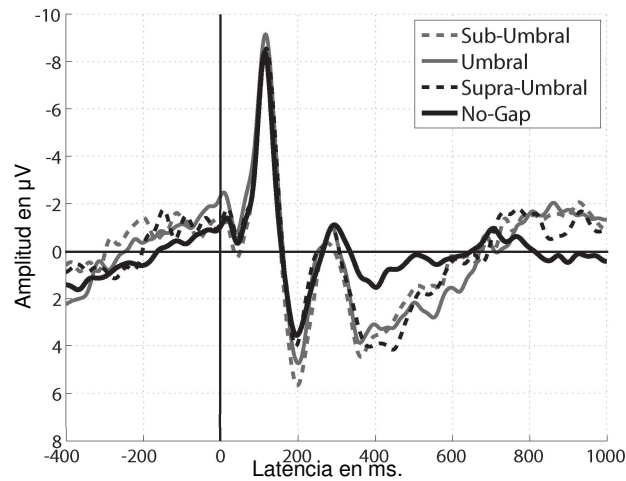
Tabla 5. Comparación amplitudes y latencias en frecuencia 2000 Hz grupo control

Comparación	Amplitud			Latencia		
	Dif. Media	t	p-value	Dif. Media	t	p-value
No-gap vs Sub-umbral	-2,637	2,79	NS	-4,3	0,39	NS
No-gap vs Umbral	-4,235	4,48	<0,05	7,8	0,71	NS
No-gap vs Supra-umbral	-5,783	6,12	<0,05	4,3	0,39	NS
Sub-umbral vs Umbral	-1,598	1,69	NS	12,1	1,10	NS
Sub-umbral vs Supra-umbral	-3,146	3,33	NS	8,6	0,78	NS
Umbral vs Supra-umbral	-1,547	1,63	NS	-3,5	0,31	NS

El análisis *post-hoc* indica que las diferencias en amplitud se dan entre las condiciones no-gap vs umbral ($p=0,032$) y entre no-gap vs supra-umbral ($p=0,061$).

3.2. Amplitud y latencia grupo TDAH

A continuación se presentan las amplitudes y latencias obtenidas por el grupo TDAH en la frecuencia 500 Hz (fig. 9).



Condición	Amplitud*	Latencia*
	Media ± ES	Media ± ES
No-gap	1,59 ± 0,47	357,3 ± 15,22
Sub-umbral	3,52 ± 0,60	368,0 ± 8,83
Umbral	3,91 ± 0,41	359,2 ± 8,74
Supra-umbral	4,18 ± 0,45	441,7 ± 10,54

*P<0,05

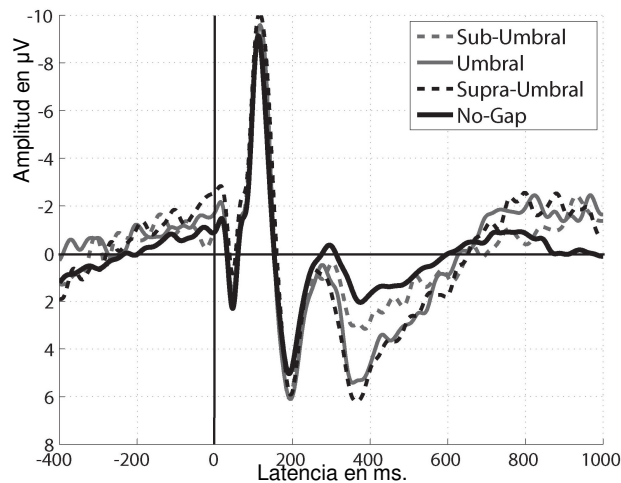
Fig. 9. Potencial P3 frecuencia 500 Hz en grupo TDAH.

Al igual que lo observado en el grupo control, en el grupo TDAH para la frecuencia 500 Hz, se observa la menor amplitud en el estímulo frecuente (no-gap) y la mayor en el supra-umbral. En esta frecuencia hay diferencias significativas en amplitud y latencia (tabla 6).

Tabla 6. Comparación amplitudes y latencias en frecuencia 500 Hz grupo TDAH.

Comparación	Amplitud			Latencia		
	Dif. Media	t	p-value	Dif. Media	t	p-value
No-gap vs Sub-umbral	-2,971	4,94	<0,05	39,3	2,42	NS
No-gap vs Umbral	-2,364	3,93	<0,05	48,1	2,97	NS
No-gap vs Supra-umbral	-2,641	4,39	<0,05	-12,3	2,12	<0,05
Sub-umbral vs Umbral	0,606	1,01	NS	8,8	0,54	NS
Sub-umbral vs Supra-umbral	0,330	0,54	NS	-53,7	4,55	NS
Umbral vs Supra-umbral	-0,276	0,46	NS	-32,5	5,09	NS

Las diferencias en amplitud se dan en las condiciones no-gap vs sub-umbral ($p=0,001$), no-gap vs umbral ($p=0,009$) y no-gap vs supra-umbral ($p=0,003$). En latencia hay diferencias entre no-gap vs supra-umbral ($p=0,026$).



Condición	Amplitud*	Latencia
	Media \pm ES	Media \pm ES
No-gap	2,85 \pm 0,71	393,3 \pm 13,36
Sub-umbral	4,85 \pm 1,03	367,8 \pm 11,10
Umbral	6,77 \pm 1,29	368,9 \pm 8,43
Supra-umbral	8,30 \pm 1,37	387,9 \pm 14,22

* $P < 0,05$

Fig. 10. Potencial P3 frecuencia 1000 Hz en grupo TDAH.

En la figura 10, se observa que para la frecuencia 1000 Hz, en el grupo TDAH solo hay diferencias en la amplitud, la menor amplitud es la condición no gap.

Tabla 7. Comparación amplitudes y latencias en frecuencia 1000 Hz grupo TDAH.

Comparación	Amplitud			Latencia		
	Dif. Media	t	p-value	Dif. Media	t	p-value
No-gap vs Sub-umbral	-1,997	2,20	NS	25,5	1,76	NS
No-gap vs Umbral	-3,92	4,33	<0,05	24,4	1,68	NS
No-gap vs Supra-umbral	-5,446	6,02	<0,05	5,4	0,37	NS
Sub-umbral vs Umbral	-1,923	2,12	NS	-1,1	0,07	NS
Sub-umbral vs Supra-umbral	-3,449	3,81	<0,05	-20,1	1,39	NS
Umbral vs Supra-umbral	-1,527	1,68	NS	-19	1,31	NS

El análisis *post-hoc* indica que las diferencias en amplitud son entre las condiciones no-gap vs umbral ($p=0,023$), no-gap vs supra-umbral ($p=0,01$) y sub-umbral vs supra-umbral ($p=0,032$).

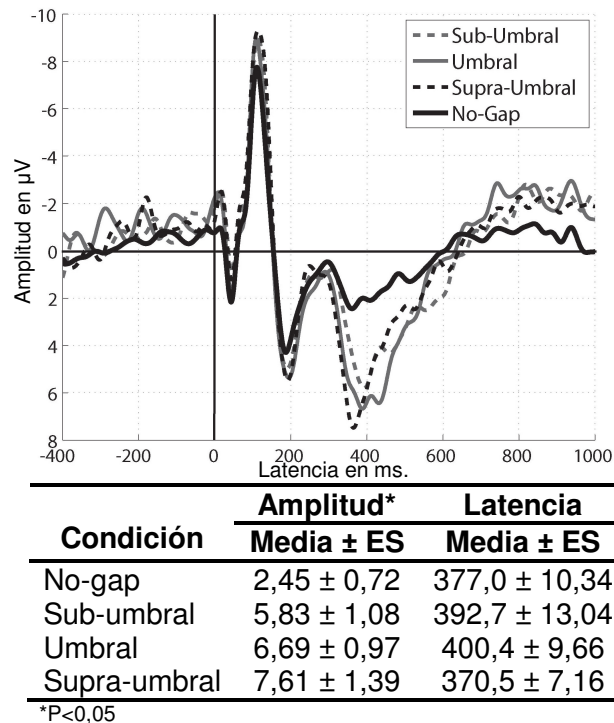


Fig. 11. Potencial P3 frecuencia 2000 Hz en grupo TDAH.

En la figura 11, se observa que en el P3 del grupo TDAH en la frecuencia 2000 Hz, solo hay diferencias significativas en amplitud.

Tabla 8. Comparación amplitudes y latencias en frecuencia 2000 Hz grupo TDAH.

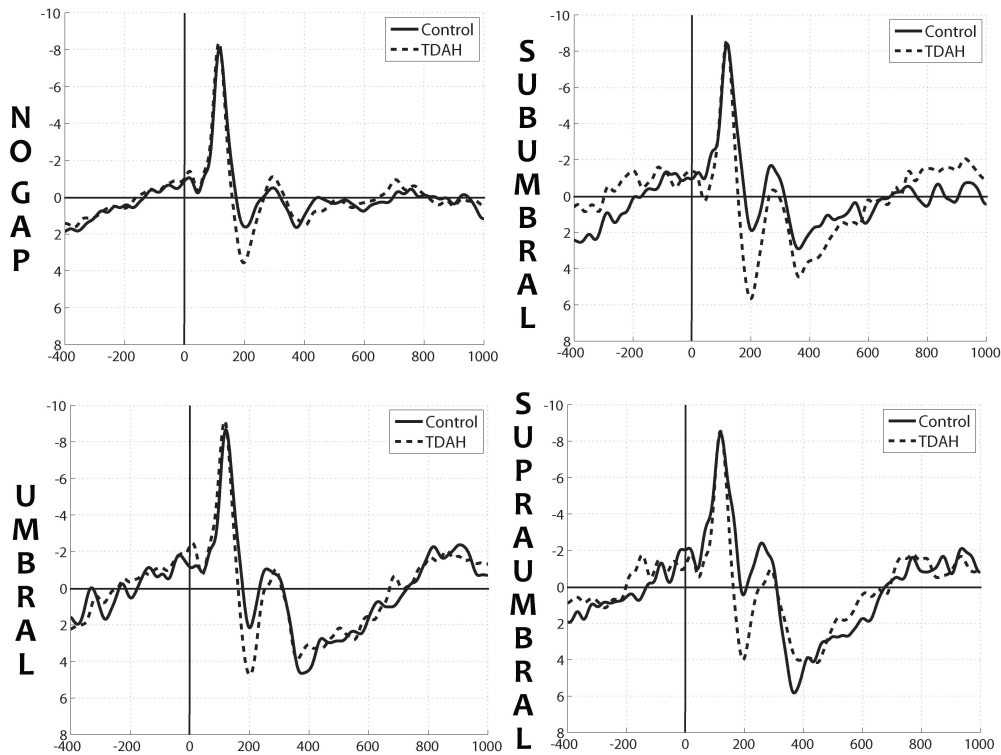
Comparación	Amplitud			Latencia		
	Dif. Media	t	p-value	Dif. Media	t	p-value
No-gap vs Sub-umbral	-3,765	4,85	NS	-15,7	1,14	NS
No-gap vs Umbral	-4,839	6,23	<0,05	-23,4	1,70	NS
No-gap vs Supra-umbral	-5,172	6,66	<0,05	6,5	0,47	NS
Sub-umbral vs Umbral	-1,075	1,38	NS	-7,7	0,56	NS
Sub-umbral vs Supra-umbral	-1,408	1,81	NS	22,2	1,61	NS
Umbral vs Supra-umbral	-0,332	0,42	NS	29,9	2,17	NS

El análisis *post-hoc* indica que las diferencias en amplitud son entre las condiciones no-gap vs umbral ($p=0,018$) y no-gap vs supra-umbral ($p=0,01$).

4. Comparación ERP P3 entre grupos por frecuencia

A continuación se presentan los resultados comparativos entre el grupo control y TDAH, para los componentes de amplitud y latencia del ERP P3, en las diferentes condiciones evaluadas para las frecuencias 500, 1000 y 2000 Hz.

4.1. Amplitud y latencia frecuencia 500 Hz

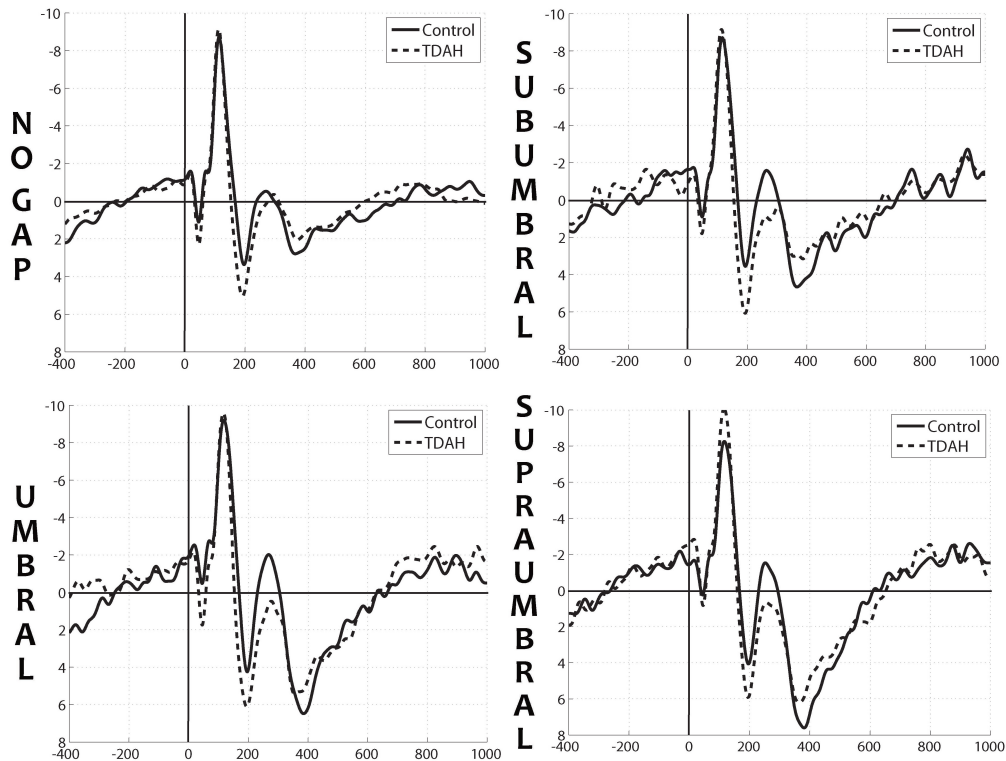


Amplitud				Latencia			
Condición	Grupo	Media ± ES	p-value	Condición	Grupo	Media ± ES	p-value
No-gap	Control	1,70 ± 0,38	NS	No-gap	Control	374,4 ± 3,57	NS
	TDAH	1,59 ± 0,47			TDAH	407,3 ± 15,22	
Sub-umbral	Control	2,90 ± 0,61	NS	Sub-umbral	Control	364,9 ± 6,78	NS
	TDAH	3,52 ± 0,60			TDAH	368,0 ± 8,83	
Umbral	Control	4,74 ± 0,88	NS	Umbral	Control	385,9 ± 5,35	<0,05
	TDAH	3,91 ± 0,41			TDAH	359,2 ± 8,74	
Supra-umbral	Control	5,76 ± 0,92	NS	Supra-umbral	Control	374,0 ± 7,56	<0,05
	TDAH	4,18 ± 0,45			TDAH	387,3 ± 10,54	

Fig. 12. Comparación amplitud y latencia en frecuencia 500Hz.

En la frecuencia 500 Hz (fig. 12), al comparar los componentes de amplitud y latencia entre los grupo, solo existen diferencias significativas en la latencia de la condición umbral ($p=0,018$) y supra-umbral ($p=0,01$).

4.2. Amplitud y latencia frecuencia 1000 Hz

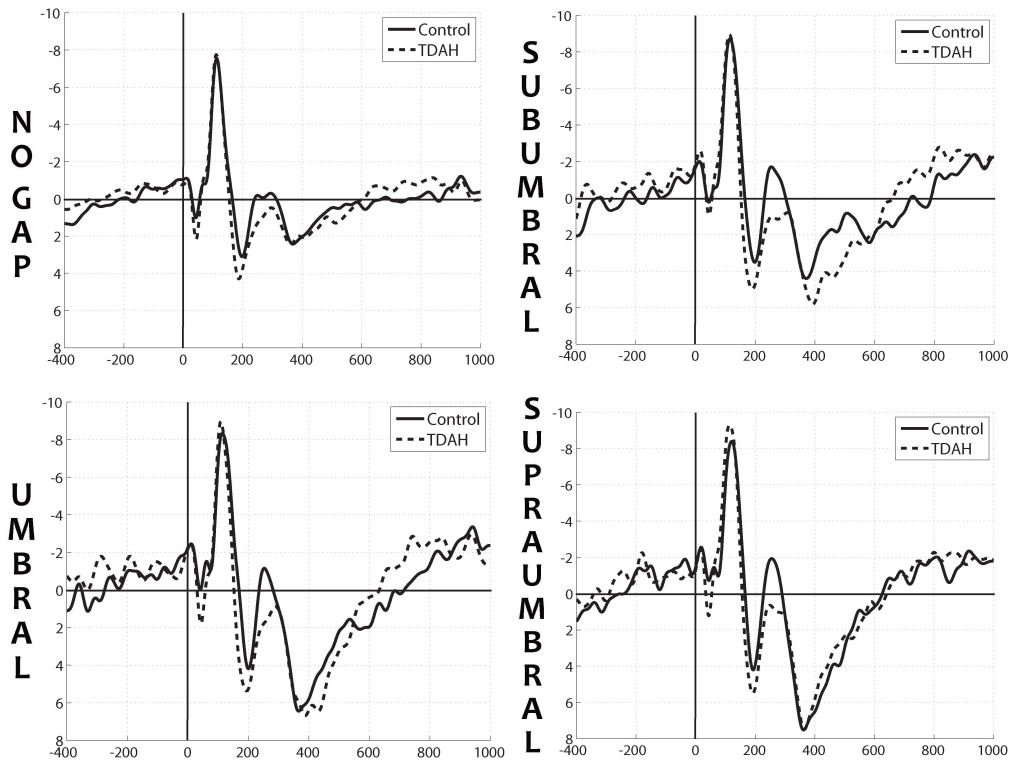


Amplitud				Latencia			
Condición	Grupo	Media \pm ES	p-value	Condición	Grupo	Media \pm ES	p-value
No-gap	Control	3,86 \pm 0,89	NS	No-gap	Control	380,5 \pm 10,06	NS
	TDAH	2,85 \pm 0,71			TDAH	393,3 \pm 13,36	
Sub-umbral	Control	6,06 \pm 1,29	NS	Sub-umbral	Control	369,5 \pm 8,50	NS
	TDAH	4,85 \pm 1,03			TDAH	367,8 \pm 11,10	
Umbral	Control	7,72 \pm 1,38	NS	Umbral	Control	385,9 \pm 7,52	NS
	TDAH	6,77 \pm 1,29			TDAH	368,9 \pm 8,43	
Supra-umbral	Control	9,40 \pm 1,20	NS	Supra-umbral	Control	373,8 \pm 6,51	NS
	TDAH	8,30 \pm 1,37			TDAH	387,9 \pm 14,22	

Fig. 13. Comparación amplitud y latencia en frecuencia 1000Hz.

Si bien el grupo TDAH presenta menor amplitud en todas las condiciones, las diferencias no son significativas. No hay una tendencia clara en las latencias, las que tampoco difieren entre los grupos (fig. 13).

4.3. Amplitud y latencia frecuencia 2000 Hz



Amplitud				Latencia			
Condición	Grupo	Media ± ES	p-value	Condición	Grupo	Media ± ES	p-value
No-gap	Control	2,49 ± 1,06	NS	No-gap	Control	380,5 ± 9,52	NS
	TDAH	2,45 ± 0,72			TDAH	377,0 ± 10,34	
Sub-umbral	Control	4,36 ± 1,37	NS	Sub-umbral	Control	384,8 ± 8,01	NS
	TDAH	5,83 ± 1,08			TDAH	392,7 ± 13,04	
Umbral	Control	6,62 ± 1,45	NS	Umbral	Control	372,7 ± 7,28	<0,05
	TDAH	6,69 ± 0,97			TDAH	400,4 ± 9,66	
Supra-umbral	Control	7,59 ± 1,98	NS	Supra-umbral	Control	376,2 ± 7,67	NS
	TDAH	7,61 ± 1,39			TDAH	370,5 ± 7,16	

Fig. 14. Comparación amplitud y latencia en frecuencia 2000Hz.

Finalmente, en la frecuencia 2000 Hz, solo hay diferencias entre los grupos en la latencia de la condición umbral ($p=0,034$).

DISCUSIÓN

El propósito del presente estudio fue determinar si existían alteraciones en el procesamiento temporal en adultos diagnosticados con TDAH, de acuerdo a lo que proponen algunas teorías actuales (Toplak M, et al., 2006). Para esto, se utilizó una tarea de juicio temporal, medida conductualmente y en registro EEG, en un grupo de sujetos con TDAH que fue comparado con un grupo control.

El estudio entrega evidencias que indican que los adultos con TDAH presentan algún déficit en el procesamiento temporal medido en la tarea conductual de juicio temporal, en donde necesitaron de mayores intervalos de silencio en relación a los controles, para poder discriminar que se trataba de dos estímulos y no de uno. Esta diferencia se dio en todas las frecuencias evaluadas (500, 1000 y 2000 Hz). A pesar de estas diferencias, ambos grupos presentan un umbral de detección dentro de rangos normales los que van de 2-3 ms (Uther M, et al., 2003).

Por otro parte, los sujetos con TDAH presentaron mayores tiempos de reacción y una mayor tasa de errores en el registro conductual de la tarea. Esto ha sido descrito en estudios previos tanto en niños como en adultos, y ha sido interpretado como un déficit en los procesamientos perceptuales de entrada o bien en la velocidad de procesamiento motor (Bolfer C, Casella EB, Baldo MV, Mota AM, Tsunemi MH, Pacheco SP & Reed UC, 2010; Toplak M, 2003). En el presente estudios ambos déficits pueden estar involucrados, ya que la velocidad de respuesta fue medida a través de una tarea motora.

En ambos grupos se observó que en la frecuencia 500 Hz se encontraron los mayores umbrales de detección de gap, mayores tiempos de reacción y tasa de errores, además en estas tres medidas no se encontraron diferencias significativas en relación a los controles. Es sabido que las frecuencias bajas (como 500 Hz) proporciona menos información temporal en comparación con a las altas (Sulakhe N, et al., 2003), lo que pueden haber afectado el rendimiento en ambos grupos.

En general estos resultados son consistentes con lo observado en estudios previos, donde se ha observado que el menor rendimiento de los sujetos con TDAH pueden ser debidos a una disminución en el procesamiento de la memoria de trabajo, atención sostenida, control inhibitorio y velocidad motora (Toplak, M., et al, 2006; Sonuga-Barke E, 2003). En relación a las estructuras relacionadas algunos investigadores han sugerido que el procesamiento de cortos intervalos de tiempo, menores a 1 seg. están relacionados con mecanismos temporales internos ubicados a nivel de los ganglios basales (Harrington , et al., 1998) y cerebelo (Mangels JA, Ivry RB & Schmizu N, 1998) y están relacionados con mecanismos internos automáticos que no requieren de memoria de trabajo (Plummer C & Humphrey N, 2009).

Los hallazgos obtenidos en el componente P3 no permiten confirmar la hipótesis específica planteada, ya que si bien se observa una tendencia de disminución de la amplitud y latencia en los pacientes con TDAH en relación a los controles, la mayoría de estas diferencias no fueron significativas. La única diferencia significativa que se dio en todas las frecuencias fue en la amplitud entre las condiciones no-gap y umbral y entre no-gap y supra-umbral. Esta diferencia se observó en ambos grupos, lo que es concordante con lo reportado en estudios previos, donde se ha descrito que la amplitud del componente P3 disminuye en la medida que la relevancia de la tarea también lo hace. Es así como para la condición no-gap (frecuente) se observan las menores amplitudes y la mayor amplitud se encuentra en el estímulo más diferente al anterior, que es el supra-umbral (infrecuente). Es interesante mencionar que la latencia de la condición sub-umbral en ambos grupos fue mayor que para la condición no-gap, lo que indica que hay un procesamiento de este estímulo que no se ve reflejado en la tarea conductual.

Al comparar ambos grupos en relación a la amplitud y la latencia, en las diferentes condiciones evaluadas, no se observan diferencias que sean consistentes entre las diferentes frecuencias. Gran parte de los estudios previos, realizados en población infantil, han mostrado una disminución consistente, tanto en la amplitud como en la latencia del componente P3 en sujetos con TDAH en diferentes

modalidades. Sin embargo, los escasos estudios realizados en adultos con TDAH no encontraron estas diferencias (Barry RJ , et al., 2009; Prox V , et al., 2007; Karayadinis F, Robaey P, Bourassa M, De Koning D, Geoffroy G & Pelletier G, 2000). Es sabido que muchos factores están involucrados en la elicitación del componente P3, tales como: atención, contexto del estímulo, probabilidad, relevancia de la tarea, memoria, etc., lo que sin duda refleja las diferentes interpretaciones que se dan en los paradigmas experimentales.

En el componente temprano N1 no se observan diferencias importantes tanto en amplitud como en latencia, lo que ya había sido descrito en estudios previos, realizados en niños utilizando paradigmas auditivos tipo *oddball* (Johnstone SJ & Barry RD, 1996; Oades RD et al, 1996).

Un hallazgo interesante fue la diferencia observada en la amplitud de los componentes P2 y N2 en el grupo TDAH y controles, en todas las condiciones evaluadas. El componente P2 se observa significativamente aumentado en el grupo de TDAH en todas las frecuencias. Si bien, en la mayoría de los estudios realizados en niños, han reportado que este componente no presenta diferencias en relación a los controles (Johnstone SJ, et al., 1996), otros autores han encontrado que este componente está aumentado para algunas tareas auditivas (Barry RJ, et al., 2009; Oades R, et al., 1996) lo que ha sido relacionado con pérdida del proceso inhibitorio. El componente P2 corresponde a un mecanismo temprano de resolución de conflicto, actuando como filtro de los mecanismos implicados en la distribución de la atención, procesando la información antes que los mecanismos de mayor complejidad (Lijffijt M, et al., 2009).

Además fue posible observar una disminución del componente N2. Este componente, particularmente en tareas *oddball*, ha sido relacionado con el proceso de discriminación del estímulo, por tanto la menor amplitud podría ser interpretada como una disminución en la discriminación del estímulo, proceso que estaría afectado en los adultos con TDAH.

Todos estos datos podrían indicar que en pacientes adultos con TDAH hacen uso de mecanismos más tempranos para el procesamiento del estímulo, sin embargo éste se encuentra alterado o bien los adultos con TDAH presentan estrategias diferentes en la resolución de las tareas. En este sentido los sujetos controles cuando son expuestos a una tarea pueden diferenciar los estímulos rápidamente y realizar la tarea en forma más automática, en cambio los sujetos con TDAH necesitarían mantener un alto nivel de procesamiento tanto para los estímulos frecuentes como infrecuentes en etapas tempranas, lo que explicaría la prolongación de las latencias y aumento en la amplitud en componentes más tempranos como el P2. Algunos autores han interpretado este hallazgo como un mecanismo compensatorio de los impedimentos, enfocando la atención en la tarea mas fuertemente que los controles (Barry RJ, et al., 2009).

Dentro de las limitaciones que encontramos en este estudio, se puede mencionar el reducido tamaño de la muestra, si bien los grupos fueron pareados en edad, género y lateralidad, el poder estadísticos de los análisis es limitado. Por otro lado, sería interesante poder estudiar por separado a los pacientes TDAH de acuerdo al síntoma predominante (inatento, hiperactivo o combinado), ya que estudios previos indican que el rendimiento puede variar en las diferentes pruebas de procesamiento temporal.

En conclusión, el presente estudio demuestra que el procesamiento temporal, medido a través de una tarea de juicio temporal auditiva, se encuentra afectada en sujetos adultos con TDAH. Esto se traduce en mayores umbrales de detección de gap, mayores tiempos de reacción y mayor tasa de errores medidos en una tarea conductual. Las diferencias observadas en la amplitud del componente P2 dan cuenta de diferencias en el procesamiento del estímulo temporal, en relación a sujetos controles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER L, SPENCER T, FARAONE S, REIMHERR F, KELSEY D, MICHELSON D & BIEDERMAN J. Training Raters to Assess Adult ADHD: Reliability of Rating. *J Atten Disord*, 8: 121-126, 2005.

ALBERTS-CORUSH J, FIRESTONE P & GOODMAN JT. Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children. *Am J Orthopsychiatry*, 56(3):413-23, 1986.

ALEXANDER DM, HERMENS DF, KEAGE HA, CLARK CR, WILLIAMS LM, KOHN MR, CLARKE SD, LAMB C & GORDON E. Event-related wave activity in the EEG provides new marker of ADHD. *Clinical Neurophysiology*, 199; 163-179, 2008.

APA, AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

ASHTARI M, KUMRA S, BHASKAR S, CLARKE T, THADEN E, CERVELLIONE K, RHINEWINE J, KANE J, ADESMAN A, MILANAİK R, MAYTAL J, DIAMOND A, SZESZKO P & ARDEKANI B. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Preliminary Diffusion Tensor Imaging Study. *Biol Psychiatry*, 57: 448–455, 2005.

BARKLEY R, MURPHY K & BUSH T. Time perception and reproduction in young adults with attention deficit hyperactivity disorder, *Neuropsychology*. 15: 351-360, 2001.

BARKLEY R, MURPHY K & FISCHER M. *ADHD in adults: What the science says*. The Guilford Press. New York, 2008.

BARRY RJ, CLARKE AR, MCCARTHY R, SELIKOWITZ M, BROWN CR & HEAVEN PC. Event-related potentials in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: an investigation using an inter-modal auditory/visual oddball task. *Int J Psychophysiol*, 71(2):124-31, 2009.

BARRY R, CLARKE R & JOHNSTONE S. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol*, 114: 171–183, 2003.

BARRY R, JOHNSTONE S & CLARKE A. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol*, 114: 184-198, 2003.

BERTOLI S, SMURZYNSKI J & PROBST R. Temporal resolution in young and elderly subjects as measured by mismatch negativity and psychoacoustic gap detection test. *Clin Neurophysiol*, 113: 396-406, 2002.

BIEDERMAN J & FARAONE S. Attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 366: 237-248, 2005.

BIEDERMAN J. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Selective Overview. *Biol Psychiatry*, 57: 1215-1220, 2005.

BIEDERMAN J, FARAONE S & MONUTEAUX M. Differential Effect of Environmental Adversity by Gender: Rutter's Index of Adversity in a Group of Boys and Girls With and Without ADHD. *Am J Psychiatry*, 158:1556–1562, 2002.

BIEDERMAN J, FARAONE S, MONUTEAUX M, BOBER M & CADOGEN E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry*, 55: 692-700, 2004.

BOKSA P & EL-KHODOR B. Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 27: 91–101, 2003.

BOLFER C, CASELLA EB, BALDO MV, MOTA AM, TSUNEMI MH, PACHECO SP, REED UC, Reaction time assessment in children with ADHD. *Arq Neuropsiquiatry*, 68(2):282-6, 2010.

BREIER J, FLETCHER J, FOORMAN B, KLAAS P & GRAY L. Auditory temporal processing in children with specific reading disability with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *J Speech Lang Hear Res*, 46: 31-42, 2003.

BRESNAHAN S & BARRY R. Specificity of quantitative EEG analysis in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*, 112: 133–144, 2002.

BRESNAHAN S, ANDERSON J & BARRY R. Age-related changes in quantitative EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 46: 1690-1697, 1999.

BROWN C, CLARKE A, BARRY R, McCARTHY R, SELIKOWITZ M & MAGEE C. Event-related potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder of the predominantly inattentive type: An investigation of EEG-defined subtypes. *Int J Psychophysiol*, 58: 94-107, 2005.

BROWN L & VICKERS J. Temporal judgments, hemispheric equivalence, and interhemispheric transfer in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Exp Brain Res*, 154: 76-84, 2004.

BUHUSI B & MECK W. What make us tick? Functional and neural mechanisms of internal timing. *Nat Rev Neurosci*, 6: 755-765, 2005.

BUSH G, VARELA E & SEIDMAN L. Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions. *Biol Psychiatr*, 57: 1273-1284, 2005.

CARRASCO X, ROTHHAMMER P, MORAGA M, HENRÍQUEZ H, CHAKRABORTY R, ABOITIZ F, ROTHHAMMER F. Genotypic interaction between DRD4 and DAT1 loci is a high risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder in Chilean families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B(1):51-4, 2006.

CASTELLANOS F & ACOSTA M. El síndrome de déficit de atención con hiperactividad como expresión de un trastorno funcional orgánico. *Rev Neurol*, 35: 1-11, 2002.

CASTELLANOS F & ACOSTA M. Neuroanatomía del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol*, 38 (Supl 1): S131-S136, 2004.

CASTELLANOS F, LEE F, SHARP W, JEFFRIES N, GREENSTEIN D, CLASEN L, BLUMENTHAL J, JAMES R, EBENS C, WALTER J, ZIJDENBOS A, EVANS A, GIEDD J & RAPOPORT J. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 288: 1740-1748, 2002.

DI MICHELE F, PRICHEP L, JOHN R & CHABOT R. The neurophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder, *International Journal of Psychophysiology*, 58: 81-93, 2005.

DOYLE A, WILLCUTT E, SEIDMAN L, BIEDERMAN J, CHOUINARD V, SILVA J & FARAONE S. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Endophenotypes. *Biol Psychiatry*, 57: 1324-1335, 2005.

FARAONE S & BIEDERMAN J. What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord*, 9: 384-391, 2005.

FILIPEK P, SEMRUD-CLIKEMAN M, STEINGARD R, RENSHAW P, KENNEDY D & BIEDERMAN J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48: 589-601, 1997.

GRONDIN S & GIRARD C. About hemispheric differences in the processing of temporal intervals. *Brain Cogn*, 58: 125-132, 2005.

GUMENYUK V, KORZYUKOV A, ESCERA C, HÄMÄLÄINEN M, HUOTILAINEN M, HÄYRINEN T, OKSANEN H, NÄÄTÄNEN R, VON WENDT L & ALHO D. Electrophysiological evidence of enhanced distractibility in ADHD children, *Neuroscience Letters*, 374: 212-217, 2005.

HARRINGTON D, HAALAND K & KNIGHT R. Cortical networks underlying mechanisms of time perception. *J Neurosci*, 18: 1085-1095, 1998.

HERMENS D, SOEI E, CLARKE S, KOHN M, GORDON E & WILLIAMS L. Resting EEG Theta Activity Predicts Cognitive Performance in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatr Neurol*, 32: 248-256, 2005.

HERVEY AS, EPSTEIN J & CURRY JF. The neuropsychology of adults with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analytic review, *Neuropsychology*, 18: 485-503, 2004.

HESSLINGER B, TEBARTZ L, MOCHAN F & EBERT D. Attention deficit hyperactivity disorder in adults early vs. late onset in a retrospective study. *Psychiatry Res*, 119: 217–223, 2003.

HESSLINGER B, TEBARTZ L, THIEL K, HAEGELE J & EBERT D. Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*, 328: 319-321, 2002.

HILLYARD S & KUTAS M. Electrophysiology of cognitive processing, *Ann Rev Psychol*. 34: 33-61, 1983.

HOLDNACK J, MOBERG P, ARNOLD S, GUR RE & GUR RC. MMPI characteristics in adults diagnosed with ADD: a preliminary report. *Int J Neurosci*, 79: 47-58, 1994.

INE, Chile. Estimaciones de población por edad simple, 1990-2020, 2009.

JOHNSON D, EPSTEIN J, WAID R, LATHAM P, VORONIN K & ANTON R. Neuropsychological performance deficit in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Clin Neuropsychol*, 16:587-604, 2001.

JOHNSTONE SJ, BARRY RJ & ANDERSON JW. Topographic distribution and developmental timecourse of auditory event-related potentials in two subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Psychophysiol*, 42(1):73-94, 2001.

JOHNSTONE SJ, BARRY RJ, ANDERSON JW & COYLE SF. Age-related changes in child and adolescent event-related potential component morphology, amplitude and latency to standard and target stimuli in an auditory oddball task. *Int J Psychophysiol*, 24(3):223-38, 1996.

JOHNSTONE SJ, BARRY RJ. Auditory event-related potentials to a two-tone discrimination paradigm in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 64(3):179-92, 1996.

KARAYANIDIS F, ROBAEY P, BOURASSA M, DE KONING D, GEOFFROY G & PELLETIER G. ERP differences in visual attention processing between attention-deficit hyperactivity disorder and control boys in the absence of performance differences. *Psychophysiology*, 37: 319–333, 2000.

KESSLER R, ADLER L, BARKLEY R, BIEDERMAN J, CONNERS CK, DEMLER O, FARAONE SV, GREENHILL LL, HOWES MJ, SECNICK K, SPENDER T, USTAN TB, WALTERS EE & ZASLAVSKY AM. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, 163: 716-723, 2006.

KESSLER R, ADLER L, BARKLEY R, BIERDERMAN J, CONNERS K, FARAONE S, GREENHILL L, JAEGER S, SECNIK K, SPENCER T, ÜSTÜN B & ZASLAVSKY A. Patterns and Predictors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Persistence into Adulthood: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*, 57: 1442-1451, 2005.

KRAIN A & CASTELLANOS F. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev*, 26: 433-444, 2006.

LAZZARO I, GORDON E, LI W, LIM CL, PLAHN M, WHITMONT S, CLARKE S, BARRY R, DOSEN A & MEARES R. Simultaneous EEG and EDA measures in adolescent attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Psychophysiol*, 32: 123-134, 1999.

LAZZARO I, GORDON E, WHITMONT S, MEARES R & CLARKE S. The modulation of late component event related potentials by pre-stimulus EEG theta activity in ADHD. *Int J Neurosci*, 107(3-4):247-64, 2001.

LIJFFIJT M, LANE S, MEIER S, BOUTROS N, URROUGHS S, STEINBERG J, MOELLER G & SWANN A. P50, N100, and P200 sensory gating: Relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory. *Psychophysiology*, 46:1059–1068, 2009.

MALAPANI C, DUBOIS B; RANCUREL G & GIBBON J. Cerebellar dysfunctions of temporal processing in the seconds range in humans. *Neuroreport*, 9:3907-3912, 1998.

MALAPANI C, RAKITIN B, LEVY R, MECK W, DEWEER B, DUBOIS B & GIBBON J. Coupled temporal memories in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *J Cog Neurosci*, 10: 316-331, 1998.

MANGELS JA, IVRY RB & SHIMIZU N. Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Brain Res Cogn*, 7(1):15-39, 1998.

MATELL M & MECK W. Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. *BioEssays*, 22: 94-103, 2000.

MATELL M & MECK W. Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. *Cogn Brain Res*, 21: 139-170, 2004.

McGEE R, BRODEUR D, SYMONS D, ANDRADE B & FAHIE C. Time perception: does it distinguish ADHD and RD children in a clinical sample?. *J Abnorm Child Psychol*, 32:481-90, 2004.

McGOUGH J & BARKLEY R. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 161:1948–1956, 2004.

MOMADE, R. *Fonoaudiologia Informação para a formação*. Editora Guenabara-Koogan. Rio de Janeiro, 2003.

NÄÄTÄNEN R. Mismatch negativity: clinical research and possible applications. *Int J Psychophysiol*, 48: 179-188, 2003.

OADES RD. Frontal, temporal and lateralized brain function in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a psychophysiological and neuropsychological viewpoint on development. *Behav Brain Res*, 94:83-95, 1998.

OADES RD, DITTMANN A, SCHEPKER R, EGGERS C & ZERBIN D. Auditory event-related potentials (ERPs) and mismatch negativity (MMN) in healthy children and those with attention-deficit or tourette/tic symptoms. *Biol Psychiatry*, 43: 163-185. 1996.

PARY R, LEWIS S, MATUSCHKA P, RUDZINSKIY P, SAFI, M & LIPPMANN S. Attention deficit disorder in adults. *Annals of Clinical Psychiatry*, 14: 105-111, 2002.

PICTON T, BENTIN S, BERG P, DONCHIN E, HILLYARD S, JOHNSON R, MILLER G, RITTER W, RUCHKIN D, RUGG M & TAYLOR M. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: Recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, 37: 127–152, 2000.

PLUMMER C & HUMPHREY N. Time perception in children with ADHD: The effects of task modality and duration. *Child Neuropsychology*, 15: 147-162, 2009.

POETA L & ROSA-NETO F. Características biopsicosociales de los escolares con indicadores de déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol*, 43: 584-588, 2006.

PROX V, DIETRICH DE, ZHANG Y, EMRICH HM & OHLMEIER MD. Attentional processing in adults with ADHD as reflected by event-related potentials. *Neuroscience Letters*, 419: 236-241, 2007.

RAMOS J, BOSCH R, CASTELLS C, NOGUEIRA M, GARCIA E & CASAS M. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos: caracterización clínica y terapéutica. *Rev Neurol*, 42: 600-606, 2006.

RAO S, MAYER A & HARRINGTON D. The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat Neurosci*, 4: 317-323, 2001.

RIORDAN H, FLASHMAN L, SAYKIN A, FRUTIGER S, CARROLL K & HUEY L. Neuropsychological correlates of methylphenidate treatment in adult ADHD with and without depression. *Arch Clin Neuropsychol*, 14: 217-233, 1999.

SCHMITZ M, DENARDIN D, LAUFER SILVA T, PIANCA T, HUTZ MH, FARAONE S, ROHDE LA. Smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive type: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45: 1338-1345, 2006.

SCHNEIDER M, RETZ W, COOGAN A, THOME J & RÖSLER M. Anatomical and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) – A neurological review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256 [Supl 1]: 32-41, 2006.

SEIDMAN L. Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clin Psychol Rev*, 26: 466-485, 2006.

SEIDMAN L, BIEDERMAN J, WEBER W, HATCH M & FARAONE S. Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44: 260-268, 1998.

SEIDMAN L, VARELA E & MAKRIS N. Structural Brain Imaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*, 57: 1263-1272, 2005.

SERGEANT J, GEURTS H, HUILBREGTS S, SCHERES A & OOSTERLAAN J. The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neurosci Biobehav Rev*, 27: 583-592, 2003.

SERGEANT J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 24:7-12, 2000.

SOBANSKY E. Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256 [Suppl] 26-31, 2006.

SONUGA-BARKE E. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(7):593-604. 2003.

SONUGA-BARKE E, SAXTON T & HALL M. The role of interval underestimation in hyperactive children's failure to suppress responses over time, *Behav Brain Res*. 94: 45-50, 1998.

SULAKHE N, ELIAS L & LEJBAK L. Hemispheric asymmetries for gap detection depend on noise type. *Brain Cogn*, 53: 372-375, 2003.

SWANSON J, SERGEANT J, TAYLOR E, SONUGA-BARKE E, JENSEN P & CANTWELL D. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *The Lancet*, 351: 429-433, 1998.

TIFFIN-RICHARDS M, HASSELHORN M, RICHARDS M, BANASCHEWSKI T, ROTHENBERGER A. Time reproduction in finger tapping tasks by children with attention-deficit hyperactivity disorder and/or dyslexia, *Dyslexia*, 10: 299-315, 2004.

TOPLAK M & TANNOCK R. Tapping and anticipation performance in attention deficit hyperactivity disorder. *Percept Mot Skills*, 100: 659-675, 2005.

TOPLAK M, DOCKSTADER C & TANNOCK R. Temporal information processing in ADHD: Findings to date and new methods. *J Neurosci Methods*, 151: 15-29, 2006.

TOPLAK M, RUCKLIDGE J, HETHERINGTON S, JOHN S & TANNOCK R. Time perception deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid reading difficulties in child and adolescent samples. *J Child Psychol Psychiatry*, 44: 888-903, 2003.

TROTT G. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in the course of life. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256 [Suppl] 21-25, 2006.

UTHER M, JANSEN D, HUOTILAINEN M, ILMONIEMI R & NÄÄTÄNEN R. Mismatch negativity indexes auditory temporal resolution: evidence from even-related potential (ERP) and event-related field (ERF) recordings. *Cogn Brain Res*, 17: 685-691, 2003.

VAN DONGEN-BOOMSMA M, LANSBERGENA M, BEKKERC E, KOOIJ D S, VAN DER MOLENE M, KENEMANSF L & BUITELAARA J. Relation between resting EEG to cognitive performance and clinical symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*, 69(1):102-106, 2010.

VAN MEEL C, OOSTERLAAN J, HESLENFELD D & SERGEANT J. Motivational effects on motor timing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44: 451-460, 2005.

VARELA E, FARAONE S, BIERDERMAN J, POLDRACK R & SEIDMAN L. Functional Neuroanatomy of Working Memory in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*, 57:439-447, 2005.

WALDMAN I & GIZER I. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev*, 26: 396-432, 2006.

WEISS M & MURRAY C. Assessment and management of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *JAMA*, 6: 715-722, 2003.

WILENS T. Drug Therapy for Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Drugs*, 62: 2395-2411, 2003.

YOUNG S, MORRIS R, TOONE B & TYSON C. Spatial working memory and strategy formation in adults diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *Pers Individ Dif*, 41: 653-661, 2006.

ZAMETKIN A, NORDAHL T, GROSS M, KING A, SEMPLE W, RUMSEY J, HAMBURGER S & COHEN R. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med*, 323: 1361-1366, 1990.

ZANG Y, JIN Z, WENG X, ZHANG L, ZENG Y, YANG L, WANG Y, SEIDMAND L & FARAONE S. Functional MRI in attention-deficit hyperactivity disorder: Evidence for hypofrontality. *Brain & Development*, 27: 544-550, 2005.