

PROCESOS EJECUTIVOS, LÓBULOS FRONTALES Y EL ESPECTRO  
TDAHSergio Dansilio<sup>1</sup>

## PROCESOS EJECUTIVOS, LÓBULOS FRONTALES Y TDAH

**RESUMEN**

En el presente artículo se realiza una revisión acerca de la relación entre los procesos ejecutivos, las redes prefrontales y el espectro TDAH. A pesar de la heterogeneidad de dicha entidad clínica se encuentra de manera consistente evidencias que involucran los circuitos prefronto-estriatales en dicha afección. De igual manera la exploración neuropsicológica documenta elementos disejecutivos característicos tanto en niños como en adolescentes y aún en adultos. Aunque no haya suficientes datos para dar cuenta de una concepción unitaria disejecutiva acerca del espectro TDAH, dicho dominio cognoscitivo proporciona un marco tanto neurobiológico como neuropsicológico que explica sectores sustanciales de la sintomatología. Otros factores, tales como las noxas perinatales y los factores psicosociales, seguramente incidan en el patrón sindrómico durante cada etapa del sujeto.

**Introducción: modelos recientes de los procesos ejecutivos y desarrollo**

Los procesos ejecutivos poseen una naturaleza *sistémica*, tanto en sus componentes funcionales como en las áreas que implementan a dichas funciones (Jacobs & Anderson & Harvey, 2002). La correlación con su implementación en las redes prefrontales, aunque íntimamente establecida, debe considerarse de manera amplia y con una relación que no es de uno-a-uno (Tranel, Anderson y Benton, 1994). Lo esencial del modelo de Mesulam es útil para comprender esta propuesta (Mesulam, 1994). La naturaleza sistémica en el nivel neurobiológico debería entenderse:

- Integrando áreas que implementan el procesamiento de la información propiamente dicha (el conocimiento del mundo *externo* y el estado *interno* del organismo) en la medida que están conectadas y son moduladas por las regiones frontales.
- Destacando en todo momento que dichas áreas (retro-rolándicas, límbicas, subcorticales) contienen la información *sobre* la cual las regiones frontales ejercen su trabajo.

Así por ejemplo, la capacidad de planificación, necesita identificar metas subsidiarias para acceder a metas globales o de más amplio alcance, articularlas y movilizar sistemas de memoria provisoria de tipo *stand-by* (retén generalmente no-conciente).

Los procesos ejecutivos, en primera instancia, se describen como parte de la Memoria Operativa o Memoria de Trabajo (MO) (Baddeley, 1986; Della Sala & Logie,

---

<sup>1</sup> El Dr. Sergio Dansilio es Medico Neurólogo. Ex-Asistente de Neuropsicología del Instituto de Neurología Hospital de Clínicas – Facultad de Medicina - Magister en Ciencias Humanas Asistente de Epistemología Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación – Universidad de la República – Montevideo – Uruguay.

1993), considerando al ejecutivo central como un componente de MO, integrada además por los sistemas esclavos (memorias a corto plazo pasivas de los modelos previos). Pribram caracteriza la MO como un *espacio de trabajo* donde se produce al mantenimiento de la información el tiempo necesario para ser tratada (1997). Aún los planes formulados por el individuo deben ser retenidos temporalmente mientras se estructuran, transforman o incluso durante su realización (ejecución propiamente dicha). Por otra parte la MO *actualiza* la información pertinente a la tarea en curso, sosteniéndola en un estado cognoscitivamente accesible (en tiempo y forma). Ubica así los *recursos atencionales* de manera que la actividad siga una modalidad proposicional. Las tareas *diferidas* en el tiempo también necesitan permanecer en ese retén de tipo *stand-by* con los marcadores cognitivos que promuevan la activación adecuada (Burgess, 1997). Esos *marcadores cognitivos*<sup>2</sup> constituyen señales construidas para advertir al sistema cognitivo tanto de la novedad de una tarea, de las fallas de un programa en curso como de la oportunidad de activar una cierta información o un programa dados los requerimientos de la situación. La memoria *prospectiva* estaría vinculada a la creación de estos marcadores.

Así el ejecutivo central se encarga de administrar los recursos cognoscitivos de acuerdo a los siguientes tres parámetros:

- ¿QUÉ? = Tomar en cuenta el contexto para determinar del repertorio cognitivo:
  - ¿Qué resulta apropiado a la situación?
  - ¿El planteo o la situación es novedosa?
    - ¿CUÁNDO? = Tomar en cuenta las prioridades del individuo y la oportunidad de las acciones en base al contexto de la situación y las tareas
  - Determinar la secuencia ordenada
  - Activar la información reservada en sistema *stand-by*
    - ¿CÓMO? = Desarrollar el programa más eficaz para la acción que se plantea

La formulación de un objetivo (meta, fin) sería previa a estas etapas y contribuye a dilucidar o resolver la *ambigüedad* inherente a las situaciones reales así como en las coordenadas espacio-temporales. Un panorama conceptual de lo que constituye el dominio de los procesos ejecutivos, tanto en su naturaleza funcional, consecuencias en el comportamiento, como el contexto de acción de los mismos se representa en el cuadro 1. De manera esquemática puede considerarse con Gathercole que el ejecutivo central, en tanto componente propósito-inespecífico y amodal de la MO, se clasifica según dos categorías de actividades (Gathercole, 1994):

- Actividades de control (atención, acción, regulación de la información, evocación organizada desde sistema de almacenamiento estables)
- Actividades de almacenamiento y procesamiento (retén provisorio de la información a procesar, así como la coordinación y la articulación de la misma)

Ningún modelo unitario puede dar cuenta del mismo. Anderson (2003), basado en Alexander y Stuss (2000), postulan un modelo adaptado para los trastornos del desarrollo (ver cuadro 2). En esta concepción se entiende que los procesos ejecutivos desempeñan un

---

<sup>2</sup> Que no deben confundirse con los *marcadores somáticos* de Damasio.

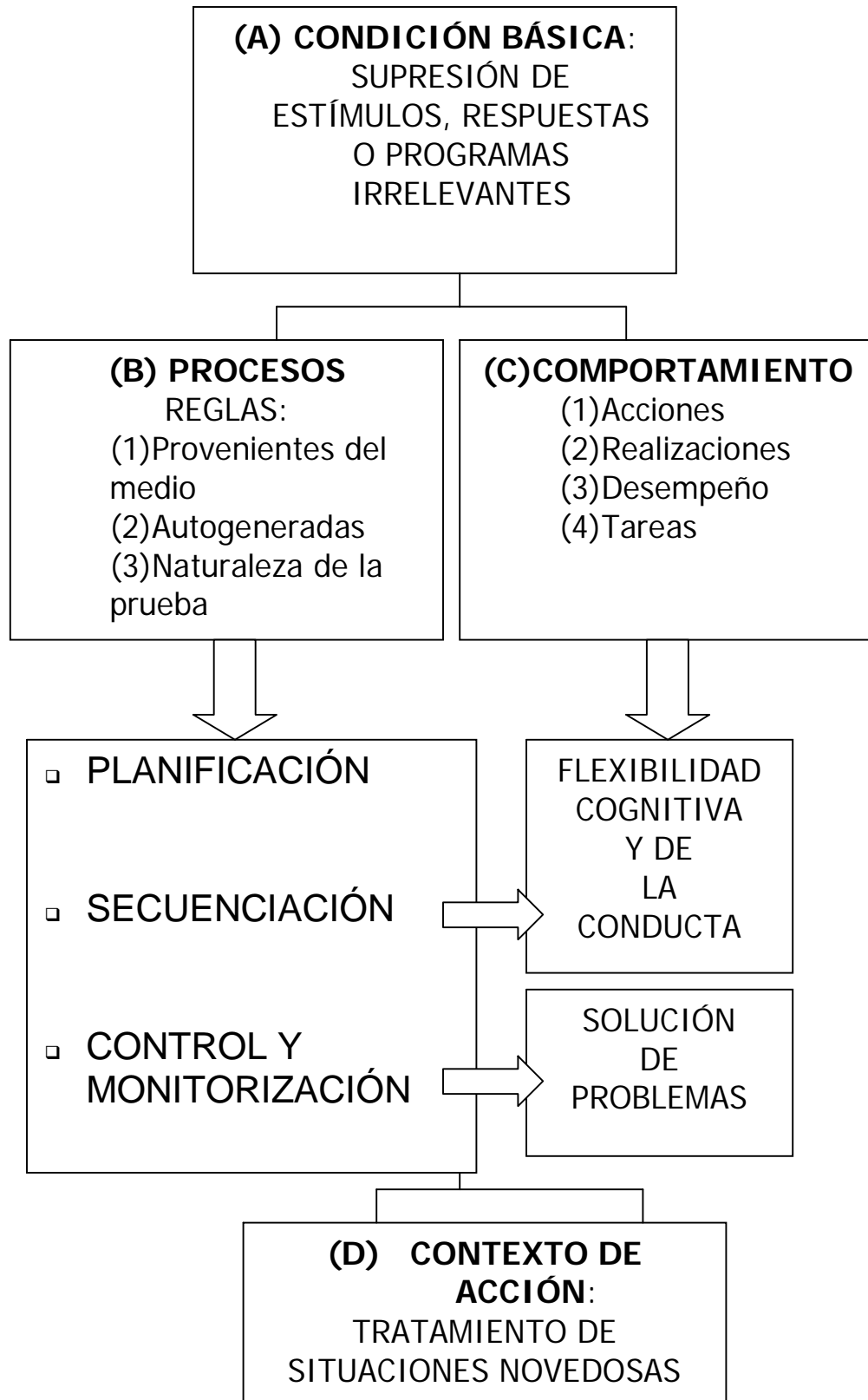
importante papel en el rendimiento cognitivo del niño así como en su comportamiento general y la interacción social. Las regiones anteriores del encéfalo, y particularmente la corteza prefrontal son críticas para la implementación de estos procesos aunque los sistemas neurales que subyacen al dominio ejecutivo desarrollado en el cuadro 2 son múltiples, complejos y abarcan otras diversas zonas del encéfalo: tanto las áreas parietales, temporales y occipitales como el sistema límbico y las estructuras y vías subcorticales. Las lesiones o disfunciones en estas regiones del encéfalo, ya sea por sufrimiento prefrontal *proyectado* o por un mecanismo de *desconexión*, pueden condicionar perturbaciones de los procesos ejecutivos (Della Sala & Logie, 1993; Tranel, Anderson & Benton, 1994). Aunque los términos “ejecutivo” y “frontal” no se superponen, puede argumentarse que la integridad de la corteza frontal es una condición necesaria *pero no suficiente* para el adecuado funcionamiento de los procesos ejecutivos.

Los trastornos ejecutivos (muchas veces caracterizados como *síndrome disejecutivo*), primaria o secundariamente afectan no sólo a procesos ejecutivos: inciden sobre la emoción, el comportamiento general y especialmente en el estado de ánimo así como en la conducta social y moral (Eslinger et al., 1992; Eslinger, Biddle & Grattan, 1997; Rabbit, 1997). El carácter diverso de los procesos ejecutivos condiciona que los trastornos ejecutivos sean descritos en diversas patologías. Esto no sorprende, dada la heterogeneidad citoarquitectónica y en cuanto a patrones de conexión de la corteza prefrontal (ver figura 1). El disturbio ejecutivo global es *raro*, procesos ejecutivos relativamente específicos estarían vinculados a zonas determinadas de la red neural prefrontal y los mismos síndromes disejecutivos manifiestan una variabilidad considerable en su presentación (Damasio & Anderson, 1993; Tranel, Anderson & Benton, 1994; Rabbit, 1997; Alexander & Stuss, 2000). Al describirlo, las posibles relaciones con los mecanismos perturbados en el espectro TDAH serán altamente sugestivas. Para desarrollar un modelo de los sistemas ejecutivos, se parte de definir aquellos dominios cognitivos y condiciones funcionales (inherentes a la tarea o al procedimiento) involucradas, así como las consecuencias comportamentales respectivas (ver cuadro 1).

El modelo de Anderson (ver cuadro 2), propuesto para el desarrollo de las funciones ejecutivas –y que sigue el esquema mencionado anteriormente–, parte de un análisis factorial realizado sobre una extensa gama de baterías que se supone evalúan dichas funciones (Anderson, 2002). Estos estudios demuestran que las variables en los tests recalcan sobre tres o cuatro factores de manera sistemática, permitiendo identificar *cuatro dominios definidos* susceptibles de validación empírica. Los dominios descritos en el modelo de Anderson corresponderían a áreas relativamente especificadas de los sistemas frontales. En su conjunto pueden entenderse como un *sistema de control*. Los procesos de control atencional influyen *primariamente* (en el sentido ontogenético y funcional) sobre el resto de los dominios cognoscitivos, ubicándose en una posición primordial donde las flechas son *unidireccionales*. Tanto la capacidad de atender selectivamente a los estímulos, de mantener la dirección atencional durante un período prolongado de tiempo (atención sostenida) constituyen funciones prioritarias. El control atencional también incluye la regulación y la monitorización de las acciones, de manera que los planes y los programas puedan ser ejecutados en el orden correcto, los errores se identifiquen oportunamente y las metas sean alcanzadas. Los sujetos con trastornos en este dominio suelen ser impulsivos, con fallas en el auto-control, tienden a responder de manera inapropiada y cometen errores

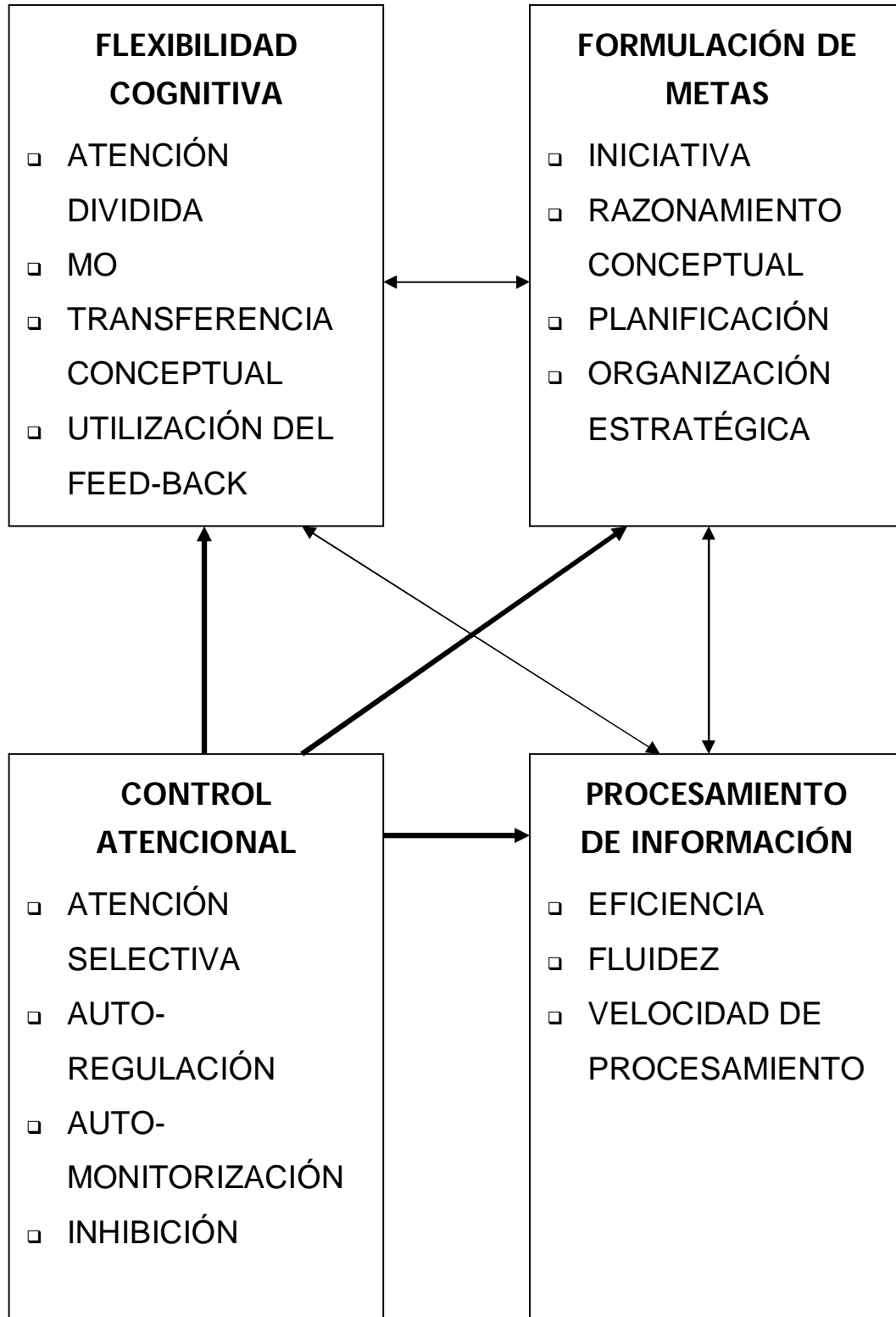
de procedimiento no corregidos. El desarrollo primordial y rápido de este dominio se produce a partir de los 2 años y hasta los 4 años. El control atencional y las capacidades de auto-regulación constituyen la base para el adecuado desarrollo del resto de los procesos ejecutivos (Jacobs & Anderson, 2002). Los trastornos de estas facultades resultan en una pobreza para inhibir respuestas inapropiadas, para completar tareas y favorecen la producción de múltiples errores. Estas habilidades estarían mediadas por las regiones prefrontales *derechas*, al menos en los adultos. Pero el gradiente madurativo inicial con un vector que se desplaza inicialmente de derecha a izquierda aportaría fundamentos neurobiológicos para fundamentar esta concepción del desarrollo de los procesos ejecutivos (Aran y Eisle, 1992). Estos datos también son coherentes con la hipótesis de Geschwind y Galaburda –aún no refutada- de que el hemisferio derecho se desarrolla de manera más precoz que el izquierdo, tanto en un sentido ontogenético como filogenético (Geschwind & Galaburda, 1985). Ciertas funciones espaciales asociadas, tales como la exploración del espacio externo, la orientación del cuerpo en estas coordenadas así como el rol mayor en la emoción y la predominancia funcional en los procesos atencionales, forman parte de los argumentos evolutivos a favor del desfasaje planteado.

**Cuadro 1 - DOMINIO COGNITIVO DE LOS PROCESOS EJECUTIVOS – CUADRO COMPRENSIVO**



Cuadro 2 – MODELO DE P. ANDERSON PARA LAS FUNCIONES EJECUTIVAS Y EL DESARROLLO

Anderson, P (2002). *Child Neuropsychology* 8, 71-82



### Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)

El término TDAH constituye una categoría diagnóstica que describe y agrupa chicos y adultos con dificultades persistentes para modular la atención, controlar impulsos así como la actividad motora apropiada, con un porcentaje de 3 a 5 % en la población normal escolar (Catwell, 1996). Predomina en el sexo masculino a razón que va de 9:1 a 3:1 según los estudios. Elusivo en cuanto a definiciones estrictas, no parece estar vinculado a *una función estricta y bien determinada*, las evidencias clínicas, neuropatológicas así como los estudios neuropsicológicos, sugieren que un sistema complejo y múltiple tanto en lo neurobiológico como en lo cognitivo, afectivo y comportamental constituyen la base encefálica y psicológica de este trastorno (Sunder, 1992). El DSM-IV distingue tres tipos en este espectro heterogéneo de síndromes, adscribiéndose al concepto de que participan dos factores (el componente atencional y el aumento de la actividad con la impulsividad) (1995):

- (1) TDAH de tipo *combinado*. En cuyo caso a las perturbaciones atencionales se asocian la hiperactividad y la impulsividad.
- (2) TDAH con predominio del *déficit de atención*.
- (3) TDAH con predominio de *hiperactividad-impulsividad*.

En el CIE-10 (OPS, 1995) Dentro del grupo F90 (Trastornos hiperkinéticos) se encuentra el Trastorno de la actividad y de la atención (satisface el conjunto de pautas de trastorno hiperkinético, no incluyendo una forma "inatentiva", y para el diagnóstico deben cumplirse los tres criterios de alteraciones atencionales, hiperactividad e impulsividad). Ahora, en el caso del CIE-10 la *hiperactividad* y la *impulsividad* representan dos factores diferenciables, por lo cual la asociación a los trastornos atencionales supone un cuadro en el que confluyen entonces *tres* componentes. La hiperactividad y la impulsividad podrían responder a disfunciones en distintas estructuras encefálicas, y más adelante en este artículo podrá observarse cómo en algunos casos se encuentra que la correlación con variables disejecutivo-frontales tiende a seguir la presencia de las condiciones correspondientes a impulsividad y no necesariamente a la hiperactividad.

Partiendo del hecho de que el espectro TDAH constituye un amplio y heterogéneo síndrome, donde solamente un subgrupo califica para el diagnóstico de *trastorno hiperquinético* (según el DSM-IV), y destacando que, en la evolución, la sintomatología mejora o remite parcialmente durante el transcurso del desarrollo y la maduración, El-Sayed et al. han defendido lo que denominan la hipótesis del "Enlentecimiento Madurativo" ("*Maturational Lag*") (El-Sayed et al., 2003). Los casos con diagnóstico de TDAH manifestarían variantes del comportamiento normal pero en niños con trayectorias madurativas que se retrasan y luego se retoman, representando así el espectro TDAH un *continuo* desde la normalidad en un extremo, a un trastorno severo en el otro, donde se ubica el trastorno hiperquinético según se define en el CIE-10. En etapas posteriores (adolescencia, edad adulta), se vuelven más ostensibles o sobresalientes los síntomas disejecutivos con respecto al resto del síndrome.

Numerosos factores de riesgo han sido asociados con el TDAH, particularmente aquellos que actúan durante el período de desarrollo cerebral perinatal rápido. Estos factores incluyen la exposición fetal al alcohol, drogas no-sociales, el tabaco, complicaciones obstétricas e inclusive factores ambientales y psicosociales tendiendo a

plantear que el espectro TDAH emerja de una interacción entre dichos elementos y la predisposición genética (Crosbie & Schachar, 2001). La susceptibilidad genética, sugieren Crosbie y Shachar, puede expresarse a través de fenotipos comportamentales y no-comportamentales, pero también mediante rasgos fisiopatológicos tales como déficits cognitivos sin componer el fenotipo sindromático característico. Dicho fenotipo es ulteriormente complicado por el delineamiento de varios subtipos basados en descripciones fenomenológicas (inatentivo, hiperactivo-impulsivo, combinado) y los diagnósticos de las frecuentes co-morbilidades. Aunque las correlaciones clínicas son diferentes (y tanto los lóbulos frontales como los procesos ejecutivos pueden verse involucrados de manera dispar), no se conoce aún si comparten una misma base genética. Por lo pronto, en el trabajo citado de Crosbie & Schachar, utilizando el paradigma del *stop-signal*, encuentran dos grupos de pacientes: uno con buena capacidad de inhibición, y otros con mala capacidad de inhibición. Éstos últimos poseen una historia familiar significativa. No encontraron correlaciones con factores psicosociales en la distinción, por lo cual el factor genético es altamente sugestivo, y sugieren que se trate de un trastorno con diversas etiologías. Si el TDAH se trata de un síndrome, de un trastorno único con varias presentaciones clínicas o un conjunto de diversos trastornos, condiciona de manera problemática la relación con los procesos ejecutivos, ya de por sí definidos y evaluados pobremente en muchas ocasiones. También resta la posibilidad contraria y es que, el compromiso del dominio ejecutivo esté en la base que permite agrupar los casos en el espectro.

#### **TDAH y procesos ejecutivos**

Asumiendo la heterogeneidad clínica y cognitiva del espectro TDAH, posiblemente exista un correlato neurobiológico subyacente para dicha heterogeneidad. Otra pregunta es: ¿Se trata de un trastorno *primitivamente* atencional, en el sentido de "atención" como función horizontal a lo Fodor, y así indiferenciada? ¿O participan componentes propiamente ejecutivos que, a su vez, tengan alguna relación significativa con los circuitos prefrontales? Las dudas conceptuales pueden ir más lejos. En efecto, ¿Hasta qué punto se trata de un *déficit* atencional propiamente dicho o de un *síndrome de hiper-atención* en un sistema de capacidad limitada, donde se excede los alcances del supervisor central? La capacidad limitada debe entenderse no solamente en la dimensión cuantitativa pasiva (número de ítems o cantidad de información de la que puede hacerse cargo el sistema), sino además en variables funcionales tales como los requerimientos de organización de esa información y la serie de componentes que deben inhibirse – en todo caso tareas del ejecutivo central. Zametkin y Ernst, han planteado que los trastornos atencionales en el TDAH serían la consecuencia de una hipersensibilidad atencional a todo estímulo exterior, sin posibilidad de un filtro adecuado (Zametkin & Ernst, 1999).

Para algunos autores el TDAH constituye *primariamente* un trastorno del desarrollo que perturba la inhibición y el autocontrol (Barkley, 1997, 2000). Se encuentra una disfunción en los procesos ejecutivos, incluyendo dificultades en la memoria de trabajo, capacidad de auto-regulación de los afectos y motivación, y en la capacidad para analizar una tarea así como planificar en consecuencia. Sin embargo, esto no debe confundirse con el hecho de que la exploración neuropsicológica es de *muy limitada utilidad para el diagnóstico de TDAH* en el ámbito clínico (Doyle et al, 2000). La evaluación neuropsicológica es altamente informativa acerca de qué procesos cognoscitivos están más alterados o cuáles indemnes, en qué grado y para cada caso. El poder de discriminación diagnóstica para la entidad, solamente adquiere valor en conjunto con otros datos clínicos y de valoración (v.gr.: escalas) para la mejor



comprensión del caso, pero de por sí carecen de sensibilidad y especificidad para ser utilizados como herramientas mayores en el diagnóstico del trastorno (Dunn & Kronenberger, 2003).

Estudios de neuroimagen funcional, anatómicos y estructurales tienden a mostrar en casos de TDAH un compromiso de la corteza premotora frontal, del núcleo caudado y del globo pálido, y además una falta de la esperada asimetría a expensas del hemisferio derecho (Filipck, 1999; Pliska, 2002; Dunn & Kronenberger, 2003). En otra línea, la investigación genética ha demostrado una sugestiva disociación entre los genes vinculados a la inatención y aquellos asociados a la hiperactividad-impulsividad. Waldman et al. proporcionaron documentación acerca del alelo repetido-10 para el gen transportador de dopamina (a su vez vinculados a los circuitos fronto-estriados), asociándose con los componentes de hiperactividad-impulsividad y *no con el componente atencional* (Waldman et al., 1998). De esta manera se genera un puente con el hecho de que el componente de impulsividad, más que el propiamente atencional, estaría vinculado a la disfunción ejecutiva y los lóbulos frontales (Gioia et al., 2002). De todas formas, como lo subrayan Crosbie y Schachar, el papel de los factores genéticos, como en otros trastornos de transmisión no-Mendeliana, queda oscurecido (Crosbie & Schachar, 2001). El espectro TDAH debe considerarse como un trastorno multigénico (se agregan por ejemplo los alelos para receptores D4 y D5 aún dentro de la teoría dopaminérgica) con genes de reducida penetrancia y expresión variable, donde seguramente la etiología también puede ser diversa, incluyendo otros factores neurobiológicos interactuantes o de riesgo (tóxicos, lesionales, sufrimiento perinatal) y hasta psicosociales. Haciendo esta salvedad, se entenderá que en este caso el objetivo es estudiar la dimensión disejecutiva y el compromiso prefrontal dentro de un trastorno que excede con mucho tales aspectos. Inclusive esos otros factores interactúan con lo propiamente disejecutivo y prefrontal.

Documentos neurofisiológicos también demuestran perturbaciones frontales (asimétricas según el género) en etapas precoces. Baving, Laucht y Schmidt en una población de 117 niños con diagnóstico de TDAH (de 4 a 8 años), informan acerca de un patrón de activación frontal reducido a derecha con respecto a controles normales dentro de los casos de sexo masculino, contra un patrón de una activación mayor lateralizada a derecha en los casos de sexo femenino, hallazgos compatibles con estudios en resonancia magnética, reafirmando además la diferencia entre géneros para este espectro (Baving, Laucht & Schmidt, 1999).

Los hallazgos estructurales deben analizarse con cautela. El compromiso frontal, aunque descrito con aceptable consistencia, se inserta dentro de hallazgos más amplios. Por ejemplo, Castellanos et al., dentro del marco de un estudio desarrollado en el National Institute of Mental Health, Bethesda, y tomando 152 niños y adolescentes (4,5 a 19 años), encuentran un descenso volumétrico cerebral y caudado general utilizando RM (Castellanos, Lee, Sharp et al., 2002). La reducción del volumen cerebral y *cerebeloso* total persisten a lo largo de la edad. No hay diferencia según sexos, y solamente el núcleo caudado se acerca al valor de controles sanos. Las correlaciones con los antecedentes parentales y la severidad del cuadro clínico incluye la corteza frontal, pero también temporal, del núcleo caudado y del cerebelo. Esto permite proponer que en el desarrollo la reducción de todas las medidas, excepto el caudado, se mantienen y además *no varían con el tratamiento farmacológico*. Se demuestra que el trastorno posiblemente responda a influencia genéticas y/o ambientales precoces, las cuales se mantienen fijas. Pero sugieren prudencia cuando se trata de hacer énfasis exclusiva y predominantemente en la participación de los lóbulos frontales (y funciones vinculadas) cuando se interpreta el espectro.

En términos generales el TDAH –advirtiendo que puede abarcar múltiples fenotipos– ha sido formulado entonces en dos maneras: jerarquizando aspectos del funcionamiento ejecutivo (Denckla, 1996), o haciendo referencia a una deficiencia en la capacidad de inhibición (Barkley, 1997; 2000). El déficit en la inhibición produce una cascada de perturbaciones comportamentales *secundarias* tales como compromisos en la MO, en la auto-regulación de los afectos, la motivación y su relación con la activación general de los recursos cognoscitivos (Crosbie & Schachar, 2001). Crosbie y Schachar señalan que el paradigma utilizado para investigar el déficit en la capacidad de inhibición ha sido fundamentalmente una prueba de laboratorio: el *stop-signal*, donde el niño o adolescente debe alternar entre una respuesta y la supresión rápida de la misma ante una señal especificada, demostrando que la dificultad no obedece a un mero aumento en el tiempo de procesamiento para la respuesta positiva. Estos autores advierten además la asociación con estructuras fronto-estriatales, pero también el hecho de que, aunque la inhibición deficitaria en chicos con TDAH ha sido reproducida de manera robusta, no todos los casos con el fenotipo TDAH la presentan (Crosbie & Schachar, 2001). Ahora, hasta dónde es posible establecer una distinción conceptual con los procesos ejecutivos –y especialmente si se considera el modelo de Anderson mencionado al principio– es dificultoso. ¿Quizá ambas formulaciones tengan en común su referencia a las redes prefrontales y difieran en el perfil de fallas definidas según el género de pruebas empleado? Es de notar que, en la mayoría de los casos, el estudio de la asociación TDAH-procesos ejecutivos se realiza siguiendo el patrón de pruebas previamente consideradas como distintivas para el dominio ejecutivo, lo cual debe tomarse con precaución.

En lo que concierne al trabajo actual, puede considerarse que Mattes postula por primera vez de manera más documentada la *participación* de los lóbulos frontales en el TDAH (Mattes, 1980). Barkley, más recientemente, y como ya fue mencionado, redefine el espectro de las formas de TDAH como una perturbación del propio sistema ejecutivo, así sea por la dificultad de inhibir o de diferir una respuesta comportamental acorde al contexto de tarea o situación (Barkley, 1997; 2000). Con respecto a la participación frontal, los documentos son variados, difieren en las áreas, y tienden a abogar por informar acerca de solamente algunos de los componentes del espectro. Zanutkin et al, mediante PET encuentran una reducción de la actividad prefrontal en adultos jóvenes, sin reproducir los hallazgos en niños ni en adolescentes (Zanutkin, Nordahl, Gross et al 1990); otros autores han informado un compromiso de los circuitos fronto-estriatales empleando RM funcional (Bush, Frazier & Biederman, 1999); sin embargo Henden, De Backer y mediante una revisión de diez años, encuentran también en estudios con imagenología funcional un descenso relativo en el metabolismo del cortex prefrontal en niños hiperactivos (Henden, De Backer y Pardrina, 2000). Los hallazgos son empíricos, en muchos casos no se considera la variable farmacológica y no suelen tomar poblaciones homogéneas en una perturbación que es notoriamente heterogénea.

Las expresiones neuropsicológicas son evidentes en pruebas neuropsicológicas realizadas fundamentalmente en la población escolar. Seidman et al. han demostrado que también pueden identificarse en poblaciones mayores, y particularmente entre los 9 los 22 años (Seidman et al., 1997). Tomando 118 participantes de sexo masculino con diagnóstico de TDAH y 99 controles dentro de esa franja etaria, los chicos con diagnóstico de TDAH se encontraban afectados independientemente de otras comorbilidades psiquiátricas y hasta cognitivas, en pruebas tales como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), el test de Stroop, y la figura compleja de Rey-Osterrieth. La

investigación longitudinal aún es necesaria para refrendar de manera confiable la persistencia de las disfunciones neuropsicológicas en la edad adulta.

Es de notar que, los síntomas nucleares que caracterizan el TDAH en niños y en parte en adolescentes, tienden a modificarse en la edad adulta, donde predominan los elementos disejecutivos, fenómeno a considerarse conjuntamente con los cambios en el patrón de co-morbilidad y seguramente el mayor grado de incidencia de factores del contexto psicosocial y familiar en la sintomatología general (Wolf & Wassertein, 2001). Wolf y Wassertein encuentran un consenso creciente acerca de que el TDAH constituye un trastorno de las funciones ejecutivas, aunque los detalles de las conexiones entre dichas funciones y el TDAH aún permanecen poco claras, en parte reproduciendo la amplia representación anatómica de los procesos ejecutivos, que se extiende más allá de los lóbulos frontales hacia regiones subcorticales y otras regiones no-frontales.

En una serie de trabajos clásicos pueden resumirse las áreas neuropsicológicas que pueden incluir un componente ejecutivo (Pennington & Ozonoff, 1996; Seidman et al, 1997):

- Atención selectiva, particularmente cuando se trata de *detalles* con escasamente llamativos.
- Finalización de una actividad en acuerdo a una meta (desde juegos a tareas complejas académicas o laborales en la adolescencia y edad adulta).
- Mantenimiento de una meta u objetivo en el transcurso de acciones y situaciones cambiantes, pasaje de un objetivo a otro cuando existen requerimientos adecuadamente argumentados.
- Pragmática del diálogo: respeto de turnos para el adecuado intercambio de ideas y la consideración "del otro"
- Organización de la actividad en tareas complejas.
- Capacidad para desarrollar esfuerzos especiales en segmentos de tareas complejas que así lo requieren.
- Automonitorización continua y eficaz de la actividad en curso.

En el caso de la *impulsividad*, si se toma como factor independiente:

- Capacidad de inhibir una respuesta irrelevante o inoportuna al contexto (humano, socio-familiar, cultural).
- Capacidad de inhibir respuestas en programas de tareas de naturaleza cognitiva.

Pennington y Ozonoff encuentran fallas en pruebas de atención propiamente dicha (donde el componente ejecutivo es siempre difícil de aislar), y en tests tradicionalmente considerados como ejecutivos (Pennington & Ozonoff, 1996; 1997):

- Fatigabilidad mental en pruebas de seguimiento continuo con 6 a 7 minutos de duración por lo menos.
- Reducción de la atención sostenida y selectiva en pruebas prolongadas con *aumento de errores al final* de las mismas.
- Fallas en el rendimiento del *Continuous Performance Test* (ya sea en cancelación simple o bajo la forma sensibilizada clásica), lo cual ha pasado a constituir parte de los hitos diagnósticos.
- Fallas en pruebas de interferencia homogénea como el paradigma de *Brown y Peterson* y en pruebas como el paradigma de *Dahneman & Carpenter*.

Otras pruebas de mayor complejidad y con componentes ejecutivos múltiples también se encuentran afectadas:

- Torre de Hanoi – Torre de Londres
- Laberinto de Porteus
- WCST (patrón característico: más que respuestas perseverativas se encuentran respuestas aleatorias, variables, inadecuadas, no sistemáticas)

En un estudio que alcanza los 118 casos de TDAH, además del rendimiento defectuoso en las pruebas ya descritas, también se describen afectadas las siguientes (Seidman et al, 1997):

- El Test de Stroop, particularmente en el caso de los estímulos no congruentes. Hay una mayor comisión de errores a tiempo normal.
- Alteraciones en la Figura Compleja de Rey-Osterrieth, no solamente en la estrategia de ejecución sino también en la riqueza de la copia.

Grupos de chicos con TDAH suelen incorporarse para el estudio de pruebas ejecutivas en el desarrollo dentro de las condiciones para los criterios de validación para tal género de pruebas o baterías (Pennington, 1997; Anderson; 2002; Jacobs & Anderson, 2002; Goia et al., 2002; Goia et al., 2003). No obstante, es dudoso que el componente ejecutivo permita interpretar (menos aún quizá, explicar) un espectro que ya de por sí es clínicamente heterogéneo. Ello no quita que su estudio pueda contribuir a la mejor comprensión de los procesos ejecutivos y las redes neurales vinculadas a los mismos. Por otra parte, los procesos ejecutivos, generalmente vinculados a la complejidad de la tarea, pueden identificarse de manera incorrecta si la propia definición de complejidad no es precisada. El mero aumento en el número de ítems en la información, no estaría asociado a procesos ejecutivos y tampoco poseen su contrapartida en la activación prefrontal, aunque las pruebas de multi-tarea suelen incluirlo como variable enmascarada (Christoff, 1999). En este caso se trata de requerimientos que aumentan la disponibilidad atencional, mientras que la facultad de alternar entre diferentes esquemas o categorías durante el comportamiento estaría en la base de los procesos ejecutivos y su correlato prefrontal, definiendo la complejidad de otra manera.

La capacidad de alternar rápida y correctamente entre dos tareas dispares, factor que moviliza recursos cognoscitivos, estaría afectada en niños y adolescentes con TDAH, mejorando incluso el tiempo de respuesta ante las alternancias (predecibles y no predecibles) cuando reciben medicación psicoestimulante (Cepeda, Cepeda & Kramer, 2000). La posibilidad de inhibir respuestas inapropiadas bajo tratamiento farmacológico se ve favorecida en este tipo de paradigmas. También se ha documentado un rendimiento descendido dentro de una población de adolescentes (N = 110, 12 a 15 años), en dos pruebas validadas para procesos ejecutivos: el Test de los Seis Elementos y el Test de Completamiento de Hayling, tanto si los casos de TDAH se acompañan de co-morbilidad con trastornos del comportamiento/conducta negativista desafiante (TC/CND), como si no existía la co-morbilidad (Clark, Prior & Kinsella, 2000). El rendimiento empeora si se da la asociación entre TDAH y el TC/CND, pero no está afectado específicamente en casos con diagnóstico de TC/CND aislado. Los hallazgos sugieren que entre adolescentes con manifestaciones externas de perturbaciones del comportamiento, los déficits del dominio ejecutivo serían específicos del espectro TDAH. A esto se agrega que ambas pruebas han demostrado una significativa correlación con la repercusión *ecológica* de la disfunción ejecutiva (Shallice & Burgess, 1991; Wilson et al., 1997). Siklos & Kerns también han

empleado una versión modificada del Test de los Seis Elementos (C-SET) en un grupo de casos con TDAH entre 7 a 13 años de edad (Siklos & Kerns, 2004). El grupo de TDAH se desempeña peor en dicho test que un grupo control emparejado por edad, escolaridad, sexo y nivel intelectual. El perfil se caracteriza por un menor número de tareas intentadas o efectivamente realizadas aunque *no encuentran un aumento en la variable <<ruptura de reglas>>* (más características de las lesiones pre-frontales). Los chicos con TDAH, concluyen los autores, no tendrían problemas para acceder y registrar las reglas en su memoria u observarlas, sino que el déficit radica en la capacidad de monitorizar el comportamiento para llevarlo a cabo en tiempo y forma, así como generar las estrategias adecuadas. El número de tareas realizadas correlaciona con la capacidad de la MO, *pero no con una medida validada para evaluar la inhibición de respuestas*. La inhibición pues, aunque de importancia en el contexto ejecutivo, debe entenderse en el marco de las pruebas realizadas, de los casos seleccionados, y hacia dentro de los procesos ejecutivos movilizados.

### **Impulsividad, lóbulos frontales y TDAH**

Aunque la impulsividad figura en el DSM-IV como criterio diagnóstico para diversos trastornos, inclusive mediante ejemplos ilustrativos, no está explícitamente definida (APA, 1995). Acompaña a los trastornos de la personalidad, los trastornos bipolares, el abuso de sustancias, el trastorno de personalidad disocial y el TDAH. Moeller et al. la definen como una predisposición hacia reacciones rápidas y no planificadas ante estímulos externos o internos, sin tomar en consideración las consecuencias negativas para el propio agente o para los otros (Moeller et al., 2001). Dentro de lo que entienden como una definición biopsicosocial de la impulsividad, destacan que se trata, como *predisposición*, de un componente del patrón comportamental más que la caracterización de actos aislados. La impulsividad involucra acciones rápidas y no planificadas, las cuales ocurren antes de que se evalúen conscientemente las consecuencias del acto. Esta característica permite diferenciar la impulsividad de las alteraciones en la capacidad de juicio o el comportamiento *compulsivo*, donde alguna planificación tiene lugar antes del acto (adecuada o perturbada). Por último, dado que la impulsividad implica una acción sin tomar en cuenta las consecuencias de la misma, genera situaciones de *riesgo*, aunque la conducta arriesgada no busca en estos casos producir “la sensación de riesgo” como motivo. El daño de la corteza frontal suele citarse como causa de impulsividad, y las investigaciones, refrendan estos autores, sostienen que dicha corteza está relacionada por lo menos con algunos aspectos de la impulsividad. Con respecto al TDAH, recuérdese que no solamente la impulsividad figura entre los criterios diagnósticos, sino que los procesos ejecutivos estarían más afectados en aquellos casos donde dicha variable está presente, y llamativamente de manera disociable de la hiperactividad (Goia et al, 2002; 2003).

En la revisión citada de Moeller et al. se subraya que, dentro del TDAH y en particular la forma “combinada”, es donde se encuentra el mayor porcentaje de comorbilidad con trastornos de la conducta y el trastorno negativista desafiante (Moeller et al, 2001). La comisión de errores de naturaleza impulsiva en el Test de Performance Continua es más frecuente. En este caso se hace hincapié en la relación entre el uso efectivo de psicoestimulantes y la liberación de dopamina –aunque otros neurotransmisores como la serotonina y la norepinefrina estén involucrados- tendiendo más a reparar en la teoría dopaminérgica, es decir, siguiendo lo que clásicamente es la interpretación “húmeda” del trastorno (Levy, 1991). Aún así, Swanson et al. defienden una variante de la teoría dopaminérgica para el TDAH donde el alelo repetido-7 DRD4 codifica receptores D4 subsensitivos en los *lóbulos frontales* produciendo una reducción

en la actividad dentro de las redes neurales vinculadas a los procesos ejecutivos (Swanson et al., 2000). La interpretación "húmeda" bajo la forma dopaminérgica no está forzosamente divorciada de los posiciones que reparan en aspectos estructurales (frontales) o neuropsicológicos (ejecutivos).

En la mayor parte de los casos el estudio de la impulsividad repara en su relación con la agresión, y se detiene en las consecuencias de los actos sin profundizar en los mecanismos psicológicos, biológicos o neurales subyacentes. Barratt & Slaughter han propuesto un modelo que integre cuatro categorías de conceptos: biológicos, cognitivos, comportamentales y ambientales (físicos y sociales) (Barratt & Slaughter, 1998). Estos autores desarrollaron una escala (la Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11), donde la impulsividad podría detectarse y diferenciarse de otros componentes como la ansiedad. Encuentran tres subcomponentes:

- (1) Impulsividad ideomotora referida al actuar sin una adecuada elaboración en el pensamiento,
- (2) Planificación cuidadosa que implica reparo en los detalles de la situación,
- (3) Estabilidad para hacerse cargo de problemas orientada hacia el futuro. Ésta última categoría permite diferenciar mejor entre rasgos normales y patológicos según la escala.

Para Evenden la impulsividad –que en sentido genérico constituye parte de rasgos normales y provechosos para el desempeño del individuo-, puede responder a múltiples factores, los cuales seguramente refieran a diferentes bases biológicas (Evenden, 1999). Los lóbulos frontales poseen un importante papel en la regulación de la impulsividad aunque permanece poco claro cuán específica es esta relación, según Evenden. Una serie de elementos que figuran en los criterios diagnósticos pueden obedecer a este componente: responder antes de que la pregunta finalice, dificultad para esperar el turno en un diálogo o un juego, interrupción o invasión en las actividades o conversaciones de otros, pero también para mantener la atención sostenida en tareas prolongadas, no finalizar las tareas, dejar el asiento en clase u otro ámbito similar, todos factores que no se incluyen dentro del rubro "impulsividad". En los trabajos y revisión de Barkley, estos síntomas responderían a una capacidad afectada de inhibición del comportamiento la cual afecta funciones de naturaleza ejecutiva mediadas por la corteza prefrontal (Barkley, 1997; 2000). Otra manera de explicar la impulsividad, según Evenden es mediante la capacidad del *auto-control*, facultad íntimamente asociada a los procesos ejecutivos (ver cuadros 1 y 2 en el modelo de Anderson). En pruebas experimentales de tipo neo-conductista, los chicos con TDAH efectúan un mayor número de respuestas no-premiadas, y tienden a elegir el reforzador inmediato con más frecuencia que el reforzador diferido (mejor dotado en su potencial de recompensa) comparado con controles, reflejando así un descenso en la facultad de auto-control y capacidad de diferir gratificaciones.

Ahora bien, en estos casos interesa la edad de la población, ya que los niños de menor edad tienden a poseer un auto-control más pobre que los niños mayores *normalmente*, y ello sucede así también en el transcurso vital de los casos con TDAH (Evenden, 1999). En cuanto a los lóbulos frontales, se describe una disociación entre la impulsividad y la corrección de la respuesta: lesiones en la corteza prefrontal medial, destaca Evenden, resultan en una corrección afectada sin efecto significativo en respuestas prematuras. Sin embargo, la lesión en la corteza cingulada no tiene efecto sobre las alternativas de respuestas pero condiciona un aumento notorio en las respuestas prematuras. Lesiones frontales dorsolaterales y parietales no inciden sobre las respuestas prematuras. En suma, sostiene Evenden, hay evidencia de que los

pacientes con lesiones frontales muestran el comportamiento impulsivo clásico, aunque las redes frontales no representan el único lugar del cerebro cuyo daño produce ese género de respuestas. El hipocampo también, por ejemplo. En el modelo de la impulsividad puede ocurrir a tres niveles (Evenden, 1999):

- En la etapa de preparación para un acto (llamado evento 1, donde se obtiene información acerca de la situación)
- En la etapa de ejecución, donde se realiza el acto (evento 2)
- En la etapa de resultados, donde se produce la evaluación de resultados (evento 3), entendiéndose que la información es inherentemente compleja, a veces contradictoria, e implica diversas variables correspondientes al individuo, los otros, el ambiente y el contexto físico o situacional

Para el caso del TDAH la impulsividad radica en la etapa de preparación (evento 1), donde se produce una respuesta antes de que la información aceptablemente completa sea incorporada y evaluada. Esto puede ser indirectamente testado mediante el laberinto de Porteus y la Torre de Londres, por ejemplo, pruebas con componente ejecutivo conspicuo. El déficit en el control inhibitorio de respuestas utilizando el paradigma *stop-signal* ha sido documentado y replicado, proporcionando evidencia adicional a esta hipótesis, sabiendo además que los procesos cerebrales involucrados en la inhibición motora y la detección de errores están íntimamente vinculados a las redes prefrontales (Shachar et al, 2000; Overtoom et al, 2002).

Ozonoff, con respecto a los variados perfiles de disfunción cognoscitiva, se ha referido a lo que llama "huellas dactilares" implicando que, diversos trastornos pueden manifestar distintos patrones de déficits ejecutivos (Pennington & Ozonoff, 1996). Otros factores también podrían modificar la presentación clínica: desde el grado de severidad del sufrimiento, la edad de aparición de la sintomatología, y la interacción entre las disfunciones ejecutivas con las habilidades cognitivas y socio-emocionales del propio individuo así como falencias en otros dominios, tales como el lenguaje o la ansiedad. Goia et al., utilizando la escala BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function), exploraron los perfiles disejecutivos en seis grupos de niños (traumatismo encéfalo craneano moderado y severo, espectro autista, trastornos de la lectura, TDAH a forma inatentiva o TDAH-I y TDAH a forma combinada o TDAH-C) con una edad media de 8.8 a 10.8 años en el momento del examen (Goia et al, 2003). La escala BRIEF constituye un cuestionario de 86 ítems que se aplica a padres y/o docentes, de relevancia ecológica y siguiendo las siguientes categorías de componentes ejecutivos establecen dos ejes siguiendo un análisis factorial:

---FACTOR A: Regulación del comportamiento.

(1) Inhibición (capacidad de inhibir estímulos o repuestas inapropiadas para la situación o tarea)

- (1) Alternancia (flexibilidad ante modificaciones de exigencias o situación)
- (2) Control emocional

---FACTOR B: Metacognición.

- (3) Iniciación (para tareas y para generar ideas)
- (4) Memoria de Trabajo (mantenimiento de la información para realizar planes)
- (5) Planificación/Organización (anticipación, establecer metas, desarrollar los pasos adecuados para sus logros)
- (6) Organización de materiales (mantener ordenadamente el espacio de trabajo, de juego y los materiales correspondientes)

- (7) Monitorización (chequeo y evaluación de las realizaciones de acuerdo a los resultados con respecto al objetivo)

A mayor puntaje, más afectada el área.

En los cinco grupos el perfil de fallas ejecutivas estaba *presente* pero resultaba *cuantitativa y cualitativamente* diferente. Los casos de TDAH-I mostraron valores significativamente más altos con respecto a controles y casos de perturbaciones del código escrito en Iniciación, Memoria de Trabajo, Monitorización e Inhibición. Comparados con los controles, la diferencia significativa residía en el Control Emocional y la Organización del Material. Las funciones metacognitivas de los casos con TDAH-I (Memoria de Trabajo, Planificación/Organización, Monitorización) no resultaban diferentes de los casos con TDAH-C, aunque los valores para Inhibición eran notoriamente inferiores. Los casos con TDAH-C pues, aunque más afectados en todas las variables disejecutivas que los controles sanos y los casos con trastornos del código escrito, se distinguían por un notable aumento de la variable <<Inhibición>>, y también de la capacidad de <<Alternancia>>, aunque el grado de inflexibilidad era inferior al grupo del espectro autista. Los niños con cualquier tipo de TDAH y del espectro autista manifestaron entonces mayores perturbaciones disejecutivas generales que los grupos de traumatizados encéfalo-craneanos *severos* y los que presentaban un trastorno en el dominio del código escrito. La diferencia, sin embargo, no es solamente de severidad sino también de perfil.

#### **LÓBULOS FRONTALES, ESTRUCTURA Y FUNCIÓN CON RESPECTO AL ESPECTRO TDAH**

Es necesario ahora detenerse para determinar la dimensión en la cual participaría la corteza frontal (ver figura 1). Loge, Staton & Beatty, en un trabajo con 20 casos de TDAH emparejados con controles, encontraron afectadas pruebas variadas tales como la comprensión lectora, el aprendizaje y la memoria verbal, y dentro del WISC-R los sub-test de información, aritmética, el span de dígitos, cubos y dígitos-símbolo (Loge, Staton & Beatty, 1990). Los resultados en pruebas como el flujo por categorías verbales y figurales así como el WCST fueron prácticamente normales. A pesar de lo reducido de la muestra (donde, en espectros tan amplios se limita mucho más el poder de generalización), los autores encuentran que la hipótesis sobre la perturbación en los mecanismo de control de impulsos no encontraría soporte para explicar los disturbios cognitivos en el TDAH. Proponen que la dificultad para controlar y dirigir la atención parecería constituir el componente más central para la fisiopatología de este trastorno. No obstante, puede observarse que, estrictamente, no están en cuestión los procesos ejecutivos (salvo la inferencia indirecta a partir de tres tests en 20 casos), sino la hipótesis de la falta de inhibición – más asociada al componente de impulsividad. Ya fue observado que la propia impulsividad admite una interpretación disejecutiva y hasta neurobiológica, desde las redes prefrontales disfuncionales.

#### **- INSERTAR FIGURA 1 POR AQUÍ (registro en archivo WORD independiente) –**

El modelo de redes neurocognitivas que ha propuesto Mesulam para dar cuenta de la capacidad de dirigir la atención hacia espacios relevantes del espacio extrapersonal se ajusta para comprender las perturbaciones en los casos TDAH, y especialmente el eventual rol de las zonas prefrontales (Mesulam, 1990; 1994). El esquema 3, más adelante, reproduce la propuesta de Mesulam. Aunque fue originalmente diseñado tomando en cuenta la heminegligencia en los adultos, la hipótesis de que el hemisferio derecho es dominante para los mecanismos atencionales



resulta concordante con la bibliografía mencionada hasta ahora. Ya sea la reconstrucción de mapas espaciales extrapersonales por donde navega la atención del sujeto, la integración de los movimientos de exploración, como el componente cingulado que le asigna valencia motivacional a las coordenadas espaciales no se aleja del modelo de Posner y Peterson utilizado para interpretar las TDAH por su sólida documentación empírica (Posner & Peterson, 1990). En este último caso el cortex cingulado anterior estaría vinculado a componentes emocionales y atencionales básicos, y el cortex frontal dorsolateral a incorporar la *motivación* codificada en otros niveles. Para Mesulam, la capacidad de dirigir la atención de manera selectiva responde al resultado compuesto de la integración perceptivo-espacial del mundo, los movimientos exploratorios dirigidos (que incluye la tarea en curso), así como los factores motivacionales (Mesulam, 1990).

La disfunción frontal entre diversas poblaciones que pueden categorizar dentro del espectro TDAH ha seguido siendo fuerte para Benson (Benson, 1991). Las influencias de dichos sistemas frontales en los procesos atencionales, especialmente en el control de los niveles mentales superiores y en la capacidad de cobrar conciencia acabada sobre los propios actos, han sido ilustradas reiteradamente en casos de daño encefálico sobre la mencionada topografía. Benson incorpora estos hechos para explicar algunos problemas (aunque no todos), encontrados en el cuadro clínico del TDAH. Heilman, Voeller y Nadeu van más lejos en sus inferencias (Heilman, Voeller & Nadeau, 1991). Estos autores destacan que tanto la inatención, la dificultad para inhibir respuestas inapropiadas y la impersistencia en las tareas, constituyen un hallazgo más frecuente en adultos con lesiones hemisféricas derechas que izquierdas. Tomando como punto de partida este hecho, y asociado a que los chicos dentro del espectro TDAH no solamente comparten dicho conjunto de síntomas sino además manifiestan una tendencia a escamotear (*to neglect*) el hemiespacio izquierdo, postulan que puede existir una disfunción hemisférica derecha, en consonancia con la hipótesis del hemisferio derecho de Rourke, donde incluye al TDAH (Rourke, 1982). Heilman, Voeller y Nadeau atribuyen la sintomatología del espectro TDAH primordialmente a una disfunción del sistema fronto-estriatal derecho, y el desasosiego e impaciencia motoras a un disturbio en el sistema dopaminérgico mesocortical (Heilman, Voeller & Nadeau, 1991).

Múltiples trabajos posteriores han demostrado de manera repetida el compromiso prefrontal en el TDAH. Yeo et al, en 23 casos sin trastornos en comorbilidad, encuentran a la Resonancia Magnética por Espectroscopía Protónica una disminución volumétrica del lóbulo frontal *derecho* comparado con el izquierdo, normal (Yeo et al., 2003). Esta reducción correlaciona con el Test de Performance Continua. Además, dichos autores documentan que, dentro del lóbulo frontal, está más afectada la zona dorsolateral, donde advierten un pico de la creatina-fosfocreatina, con diferencias metabólicas por sexo en el acetilaspártato. Kaya et al. informan utilizando SPECT, que la dificultad para regular respuestas en el TDAH está condicionada por una disminución en la actividad de la corteza órbitofrontal lo cual afecta secundariamente al eje órbitofrontal-sistema límbico, también con una asimetría a expensas del hemisferio derecho (Kaya et al., 2002). Capilla-González et al. concluyen en que las técnicas de neuroimagenología funcional han demostrado en términos generales una disfunción de la red fronto-estriatal vinculada a los procesos ejecutivos subrayando, sin embargo, la importancia en la capacidad de inhibir respuestas inapropiadas (Capilla-Gonzalez et al, 2004). Biederman y Faraone consideran que, tanto los estudios en imagenología estructural y funcional, como la eficacia de los psicoestimulantes y los experimentos en paradigmas de animales con hiperactividad implican de manera consistente a los circuitos fronto-subcorticales en la fisiopatología del TDAH, donde la

disfunción catecolaminérgica constituye uno solo de los componentes (Biederman & Faraone, 2002).

Estos hallazgos y revisiones deben considerarse con cautela. En el trabajo ya mencionado de Castellanos et al, se documenta mediante RM una reducción significativa del volúmen encefálico *global* (Castellanos et al, 2002). Los valores de reducción más notorios se obtienen en la corteza frontal pero también temporal, caudada (al inicio de la evolución) y en el *cerebelo*, correlacionando con la severidad de los síntomas. En un meta-análisis, Castellanos y Acosta obtienen que, revisando estudios durante una década con RM en casos de TDAH, aunque la mayoría tiendan a concentrarse sobre las estructuras fronto-estriatales, los datos estadísticamente significativos refieren a una *reducción encefálica global* del 3 al 4 %, y las diferencias regionales específicas residen parcialmente en los ganglios basales, pero las más prominentes en el cerebelo (Castellanos & Acosta, 2004). Sowell et al. también advierten sobre una reducción volumétrica global del encéfalo, aunque alertan acerca de que un adecuado parcelamiento de los estudios e inclusive distinguiendo entre sustancia gris y sustancia blanca no ha sido llevado a cabo exhaustivamente (Sowell et al., 2003). Dentro de la reducción global, estos autores, mediante RM de alta resolución, describen una morfología especialmente anormal en la corteza frontal de pacientes con TDAH, estando localizada principalmente en las porciones dorsolaterales inferiores de manera bilateral. El tamaño cerebral estaba reducido en las cortezas temporales anteriores bilateralmente, con aumento en la sustancia gris de la corteza parietal inferior y posterior. Los autores interpretan que las regiones frontales, temporales y parietales descritas, representan una corteza de asociación heteromodal las cuales participan en un sistema neural distribuido que sirve de base para la implementación de los procesos atencionales y la inhibición comportamental. Algunos autores han documentado una reducción volumétrica restringida a los lóbulos frontales (Mostofsky et al, 2002). En estudios de RM, utilizando como referencias anatómicas los surcos y las circunvoluciones, los autores hallan una disminución significativa solamente en los lóbulos frontales (zonas premotoras y prefrontales propiamente dichas). Pero además, mientras que la reducción circunscrita a la sustancia blanca estaba lateralizada a izquierda, la reducción de sustancia gris, aunque bilateral, era mayor a derecha. Se trata, no obstante y como en la mayor parte de los casos, de un estudio con una pequeña muestra de casos con TDAH (12 casos comparados con controles).

## MODELOS ATENCIONALES

Posner & Peterson han propuesto un modelo atencional que proporciona un marco teórico que resulta explicativo o interpretativo para el espectro TDAH (1990). Dicho modelo consta de los siguientes principios y componentes estructurales:

### PRINCIPIOS

- (1) La red del sistema atencional se encuentra separada a los sistemas que procesan la información (la atención no refleja un mero efecto pasivo de los procesamientos cognoscitivos propiamente dichos).
- (2) Los sustratos del sistema atencional se conciben como redes de áreas distribuidas en el cerebro aunque con zonas de especificación funcional.
- (3) A pesar de encontrarse distribuido en la organización cerebral no constituye un mero epifenómeno del funcionamiento cortical global.

**SUBCOMPONENTES**

- **RED POSTERIOR. Incluye los lóbulos parietales, los colículos superiores y el tálamo (núcleo pulvinar)**
  - Facilita y refuerza el procesamiento sensorial de los estímulos en ubicaciones particulares y funcionalmente diferenciadas, orientando al sistema cognitivo hacia aquellos estímulos.
  - El componente posterior opera exclusivamente con información externa o del ambiente.
- **RED ANTERIOR. Incluye regiones de los lóbulos frontales y regiones paralímbicas anteriores, particularmente:**
  - La corteza frontal dorsolateral derecha y el *gyrus cingulado anterior*.
  - Como efector mayor del sistema límbico, el *gyrus cingulado anterior* posee un rol importante en la experiencia y expresión emocional, codifica información vinculada a motivación (y así la valencia hedónica) de los estímulos.
  - Se realiza la detección del objetivo y su información respectiva emparejando la meta con el objetivo deseado y el estado actual de los datos sensoriales (corteza de asociación).
  - La corteza prefrontal dorsolateral contribuye a construir un modelo acerca del estado del mundo y eventualmente detectar desviaciones acerca de las expectativas del sujeto (¿consciente?)
- **RED POSTERIOR. Mantiene el estado de alerta**
  - Involucra niveles subcorticales, especialmente el locus ceruleus. Integra además al cortex prefrontal derecho.

El modelo de Mesulam ya mencionado (Mesulam, 1994), se ajusta a este planteo, en este caso:

- El colículo superior integra la información que procede desde la corteza sensorial. Además proporciona eferencias corticales y subcorticales para facilitar la respuesta de orientación hacia estímulos móviles o cambiantes. De ahí su conexión diferenciada con los FEF ("*Frontal Eye Fields*") en el área premotora 8.
- En las redes parietales posteriores se genera una mapa espacial por donde "navega" la atención del individuo
- La corteza prefrontal dorsolateral coordina, dirige y administra los recursos de atención direccional de acuerdo a la información que procede del resto de los subsistemas.
- La corteza cingulada y retrosplenial, vinculada al sistema límbico, codifica la información vinculada a los afectos y la motivación que requiere todo mecanismo de atención dirigida.
- Los núcleos talámicos (especialmente el pulvinar) y núcleos grises (caudado), representan un centro de sincronización de las actividades del sistema.
- Finalmente la sustancia reticular activadora ascendente, en la base del sistema y con conexiones difusas hacia el mismo, enciende y modula su actividad general.

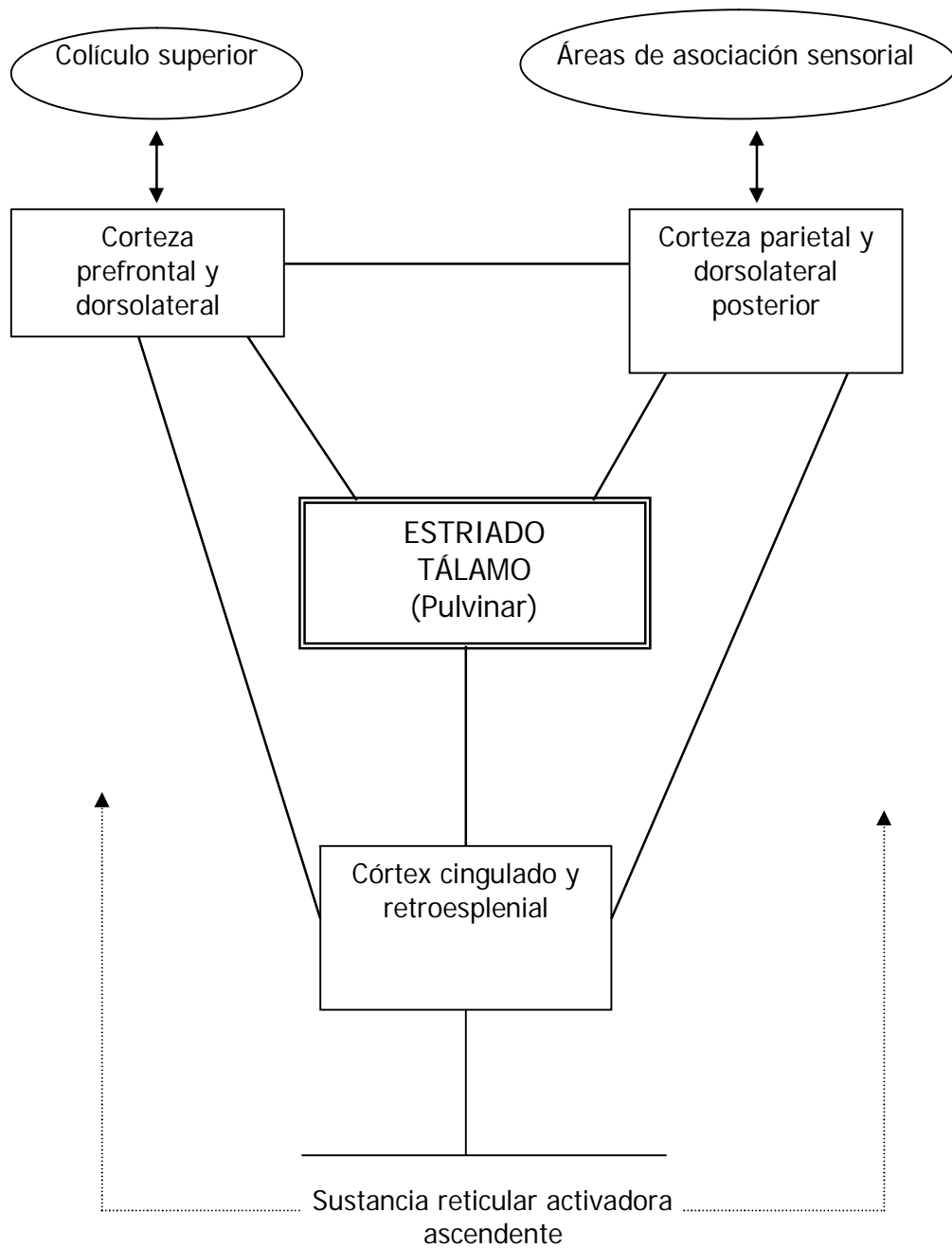
El espectro TDAH parecería requerir una comprensión desde visiones más amplias siguiendo como guía esta red atencional, donde las redes prefrontales constituyen *uno* de los componentes, y seguramente las actividades vinculadas al mismo, se verán alteradas tanto de manera *primaria* como *secundaria*. En el modelo

de red neurocognitiva pueden encontrarse los diversos niveles necesarios para el adecuado funcionamiento de los procesos de atención dirigida, donde además las redes frontales interactúan con el resto de los sistemas (ver cuadro 2). Y en este trabajo no se mencionó a la interacción con factores del medio, familiares, psicosociales o incluso culturales.

Sergeant, tratando de conciliar los hallazgos provenientes de las neurociencias cognitivas humanas con los modelos neurobiológicos (estructurales o "húmedos") que generalmente emplean animales, ha propuesto lo que denominó el "*modelo cognitivo-energético*" para dar cuenta del TDAH en sus diferentes dimensiones (Sergeant, 2000; Sergeant et al, 2003). Dicho modelo consta de tres niveles que estarían afectados de manera diferente en el espectro TDAH:

- (1) Un nivel básico de procesos cognitivos que incluyen la codificación del estímulo, el procesamiento central y la organización de la respuesta. En el TDAH predominan las perturbaciones en la organización de la respuesta, con el resto de los componentes relativamente indemnes.
- (2) Un segundo nivel que consiste en un fondo energético dado por el despertar, la activación general y el esfuerzo. En este nivel se vería afectada la activación y en parte el esfuerzo sobre la tarea.
- (3) El tercer nivel del modelo contiene un sistema de administración o de función ejecutiva. Este nivel es multicomponencial y la gama de procesos alterados-indemnes es variable.

El modelo incluye una fase de control *top-down* (nivel 3), una fase de procesos cognitivos específicos (nivel 1) y factores que los autores consideran "energéticos" (nivel 2). Resulta del conjunto una red neural ampliamente distribuida que involucra estructuras y conexiones frontales, ganglio-basales, límbicas y cerebelosas (Sergeant et al, 2003). Es de destacar que Barkley encuentra (ya sea en estudios personales o en meta-análisis) que la disfunción ejecutiva en el espectro TDAH radica fundamentalmente en una incapacidad de inhibición, lo cual no sería específico de este grupo, sino que también puede observarse en casos de TC/CND, por ejemplo (Barkley, 1997; 2000). No obstante el paradigma utilizado suele ser el *stop-signal*, tareas de tipo *go-no go*, o *delayed-aversion*, lo cual es notoriamente acotado para caracterizar la naturaleza disejecutiva que puede hallarse en casos de TDAH.



**Cuadro 3 - Red neurocognitiva para la atención selectiva. (Simplificación del modelo propuesto por Mesulam, ver texto y referencia).**

**CONCLUSIONES**

- (1) La heterogeneidad hallada en el espectro TDAH condiciona las interpretaciones unitarias que reducen el trastorno a una disfunción ejecutiva: particularmente si los procesos ejecutivos se conciben de una manera definida y circunscrita. Es aconsejable la cautela, y seguramente los diversos casos de TDAH refieran a múltiples sistemas neurobiológicos y neuropsicológicos involucrados, aunque ello no implique la ausencia de selectividad y diferenciación en la organización.
- (2) Por otra parte, los procesos ejecutivos están presentes en diversas tareas, muchas veces de manera no claramente especificada. Sucede con la complejidad de las mismas. Un mero aumento en el número de ítems (capacidad del sistema), puede requerir la movilización de mayores recursos atencionales sin que ello represente la propia dimensión de complejidad que define a los procesos ejecutivos o que implique la activación de las redes prefrontales relacionadas.
- (3) Esa heterogeneidad también debe considerarse hacia adentro de cada caso en el cual se plantea el diagnóstico de TDAH. La asociación entre las perturbaciones de la atención, la hiperactividad y la impulsividad son variadas y seguramente respondan a fallas en distintos niveles de procesamiento – la dimensión ejecutiva podría dar cuenta solamente en parte de la sintomatología.
- (4) Plantear una red relativamente distribuida pero con diferenciaciones en zonas, incluyendo niveles neocorticales, paleocorticales y subcorticales se ajusta más a los hallazgos empíricos, tanto clínicos, neuropsicológicos y de imagenología. Las redes que abarcan circuitos prefrontales componen una parte del sistema.
- (5) La evaluación neuropsicológica es extremadamente útil para determinar los procesos comprometidos en cada paciente y, de manera secundaria, para informar acerca de un modelo teórico sobre la afección. No es, sin embargo, un instrumento idóneo (por carencia de sensibilidad y especificidad) para realizar el diagnóstico clínico de TDAH. En todo caso debe tomarse en conjunto con los datos clínicos y otras formas de evaluación.
- (6) En el nivel neurobiológico las evidencias tienden a mostrar de manera consistente una perturbación estructural o funcional en las redes prefrontales, lo cual resulta congruente con el componente disejecutivo. No obstante ello debe entenderse dentro de un contexto más amplio, considerando que también están involucrados el núcleo caudado, la corteza temporal y el *cerebelo* - agregando el hecho de la reducción global del volumen encefálico informada constantemente.

**REFERENCIAS**

1. Alexander, M. & Stuss, D. (2000). Disorders of frontal lobe functioning. *Seminars in Neurology* 20: 427-437.
2. American Psychiatric Association. (1995). *DSM-IV Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Masson: Barcelona (Edición original: 1994, Washington D.C.)
3. Anderson, R. M., Hunt, S. C., Vander Stoep, A., & Pribram, K. (1976). Object permanency and delayed response as spatial context in monkeys with frontal lesions. *Neuropsychologia* 14: 481-490.
4. Anderson, P., Anderson, V. & Lajoie G. (1996). The Tower of London Test: Validation and standardization for pediatric populations. *Clin Neuropsychologist* 10: 54-65.
5. Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychol* 8: 71-82.
6. Anderson, V., Anderson, P., Northam, E, Jacobs, R & Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Develop Neuropsychol* 20: 385-406.
7. Aran, D.M. & Eisle, J.A. (1992). Plasticity and recovery of higher functions following early brain injury. En: *Handbook of Neuropsychology Vol. 6, pp.73-92*. Elsevier: Amsterdam.
8. Baddeley, A.D. (1986). *Working memory*. Clarendon Press: Oxford.
9. Barkley, R.A. (1997). ADHD, self-regulation, and the time: toward a comprehensive theory. *J Dev Behav Pediatr* 18: 271-299.
10. Barkley, R.A. (2000). ADHD, Part 1: The executive functions and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 1064-1068.
11. Barrat ES & Slaughter L (1998). Defining, measuring, and predicting impulsive aggression: a heuristic model. *Behav Scie Law* 16 (3): 285-302.
12. Baving L, Laucht M, Schmidt MH (1999). Atypical frontal brain activation in ADHD: Preschool and Elementary school boys and girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38 (11): 1363-1371.
13. Barkley, R.A. (1997). ADHD, self-regulation, and the time: toward a comprehensive theory *J Dev Behav Pediatr* 18: 271-299.
14. Barkley, R.A. (2000). ADHD, Part 1: The executive functions and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 1064-1068.
15. Benson DF (1991). The role of frontal dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 6 *Suppl*: S9-S12.
16. Biederman J & Faraone SV (2002). Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 6 *Suppl 1*: S7-S16
17. Burgess, P.W. (1997). Theory and methodology in executive function research. En: P. Rabbitt (Ed), *Methodology of Frontal and Executive Function, pp. 81-114*. Psychology Press: Hove.

18. Capilla-Gonzalez A, Fernandez-Gonzalez S, Campo P et al. (2004). Magnetoencephalography in cognitive disorders involving frontal lobes. *Rev Neurol* 39 (2): 183-188.
19. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W et al. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 288 (14): 1740-1748
20. Castellanos FX & Acosta MT (2004). The neuroanatomy of attention deficit/hyperactivity disorder. *Rev Neurol* 38 *Suppl 1*: S131-S136.
21. Catwell, D. (1996). Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 978-987.
22. Cepeda NJ, Cepeda MJ & Kramer Af (2000). Task switching and attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 28 (3): 213-216.
23. Christoff K (1999). Complexity and working memory resources: Task characteristics necessitating the executive control of attention. To appear in: B. Kokinov (Ed), *Perspective on Cognitive Science: Vol 5*. New Bulgarian University: Sofia.
24. Clark C, Prior M & Kinsella GJ (2000). Do executive function deficits differentiate between adolescents with ADHD and oppositional defiant/conduct disorder? A neuropsychological study using the Six Element Test and Hayling Sentence Completion Test. *J Abnorm Child Psychol* 28 (5): 403-414.
25. Crosbie J & Schachar R (2001). Deficient inhibition as a marker for familial ADHD. *Am J Psychiatry* 158: 1884-1890.
26. Cummings JL (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50: 873 – 880.
27. Damasio AR & Anderson SW (1993). The frontal lobes. En: K.M. Heilman & E. Valenstein (Eds), *Clinical Neuropsychology*, pp. 409-460. Oxford University Press: New York.
28. Della Sala S & Logie RH (1993). When working memory does not work: the role of working memory in neuropsychology. En: F. Boller & J. Grafman (Ed) *Handbook of Neuropsychology Vol. 8*, pp. 524-534. Amsterdam: Elsevier.
29. Denckla MB (1996). Research on executive function in a neurodevelopmental context: application of clinical measures. *Devel Neuropsychol* 12: 5-15.
30. Doyle AE, Biederman J, Seidman LJ, Weber W & Faraone SV (2000). Diagnostic efficiency of neuropsychological test scores for discriminating boys with and without Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *J Consult Clin Psychol* 68: 477-488.
31. Dunn DW & Kronenberger WG (2003). Attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Neurol Clin N Am* 21: 933-940.
32. El-Sayed E, Larsson JO, Persson HE, Santosh PJ & Rydelius PA (2003). “Maturational Lag” hypothesis of attention deficit hyperactivity disorder: and update [Editorial]. *Acta Paediatr (Stockholm)* 92 (7): 776-784.
33. Eslinger, PJ & Damasio, AR (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *Neurology* 35: 1731-1741.
34. Evenden J (1999). Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol* 13 (2): 180-192.



35. Filipeck PA (1999). Neuroimaging in the developmental disorders: The state of the science. *Child Psychol Psychiatry* 40: 113-128.
36. Gathercole SE (1994). Neuropsychology and working memory: A review. *Neuropsychology*, 4: 494-505.
37. Geschwind N & Galaburda AM (1985). Cerebral Lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol* 42: 426-457.
38. Goia GA, Isquith PK, Kenworthy L. & Barton, RM (2002). Profiles of everyday executive function in acquired and developmental disorders. *Child Neuropsychology* 8 (2): 121-137.
39. Goia GA, Isquith PK, Guy S. & Kenwoethy L (2003). Behavior Rating Inventory of Executive Function™ (BRIEF™). *Thames Valley Test Company, ISBN: England*
40. Heilman KM, Voeller KK & Nadeau SE. (1991). A possible pathophysiologic substrate of attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 6 *Suppl* S76-81.
41. Hendren RL, De Backer I, Pandina GJ. (2000). Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 39 (7): 815-28.
42. Jacobs R & Anderson V (2002). Planning and problem solving skills following focal frontal brain lesions in childhood: Analysis using the Tower of London. *Child Neuropsychol* 8: 93-106.
43. Kaya GC, Peckanlar A, Beckis R et al. (2002). Technetium-99m HMPAO brain SPECT in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Ann Nucl Med* 16 (8): 527-531
44. Levy F (1991). The dopamine theory of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Aust N Z J Psychiatry* 25 (2): 277-283 –
45. Loge DV, Staton RD & Beatty WW (1990). Performance of children with ADHD on tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29 (4): 540-545.
46. Mattes JA (1980). The role of frontal lobe dysfunction in childhood hyperkinesia. *Compr Psychiatry* 21, 358-369.
47. Mesulam MM (1986). Frontal cortex and behavior. *Ann Neurol* 19, 320-325.
48. Mesulam MM (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Ann Neurol* 28:597-613.
49. Mesulam MM (1994). Neurocognitive networks and selectively distributed processing. *Rev Neurol (Paris)* 150, 564-569.
50. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM et al. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 158: 1783-1793.
51. Mostofsky SH, Cooper KL, Kates WR et al (2002). Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 52 (8): 785-794.
52. Organización Panamericana de la Salud (1995). CIE-10. OPS: Washington.

53. Overtom C, Kenemans JL, Verbaten MN et al. (2002). Inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a psychophysiological study of the stop task. *Biol Psychiatry* 51 (8): 668-676.
54. Pennington BF (1997). Dimensions of executive functions in normal and abnormal development. En: N.A. Krasnegor, G. Reid Lyon & P. S. Goldman-Rakic (Eds), *Development of the Prefrontal Cortex. Evolution, Neurobiology, and Behavior*, pp. 265-293. Paul H. Brookes: Baltimore.
55. Pennington B & Ozonoff S (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 37 (1), 51-87.
56. Petrides M & Pandya DN (1994). Comparative architectonic analysis of the human and the macaque frontal cortex. En: F. Boller & J. Grafman (Ed) *Handbook of Neuropsychology* Vol. 9, pp. 17-58. Amsterdam: Elsevier.
57. Pliszka SR (2002). Neuroimaging and ADHD: recent progress. *ADHD Report* 10 (3): 1-6.
58. Posner MI & Peterson SE (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13: 25-42.
59. Pribram KH (1997). The work in working memory. En: N.A. Krasnegor, G. Reid Lyon & P. S. Goldman-Rakic (Eds), *Development of the Prefrontal Cortex. Evolution, Neurobiology, and Behavior*, pp. 359-378. Paul H. Brookes: Baltimore.
60. Rabbit P (1997). Introduction: Methodologies and models in the study of executive function. En: P. Rabbit (Ed), *Methodology of frontal and executive function*, pp. 1-38. Psychology Press: Hove.
61. Rourke B (1982). Central processing deficiencies in children: Toward a developmental neuropsychological model. *J Clin Neuropsychol* 4: 1-18.
62. Seidman L, Biederman J, Faraone S, Weber W & O'Leary C (1997). Toward a neuropsychology of ADHD: Performance of children and adolescents from a large clinically referred sample. *J Consult Clin Psychol* 65 (1), 150-160.
63. Sergeant JA (2000). The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 24 (1) 7-12.
64. Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts S et al (2003). The top and bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 27 (7) 583-592.
65. Shachar R, Mota VL, Logan GD et al (2000). Confirmation of an inhibitory control deficit in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 28 (3): 227-235.
66. Shallice T (1995). *Symptômes et modèles en neuropsychologie. Des schémas aux réseaux*. Presses Universitaires de France: Paris (Edición original: Cambridge University Press, 1988).
67. Shallice T. & Burgess PW (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain* 114, 727-741.
68. Siklos S & Kerns KA (2004). Assessing multitasking in children with ADHD using a modified Six Elements Test. *Arch Clin Neuropsychol* 19 (3): 347-361.
69. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE et al (2003). Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 362 (9397): 1699-16707.

70. Sunder TR (1992). Attention deficit-hyperactivity disorder reductio ad absurdum. *J Child Neurol* 7: 754-758.
71. Swanson J, Oosterlaan J, Murias M et al (2000). Attention deficit disorder in children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor D4 gene have extreme behavior but normal performance on critical neuropsychological tests of attention. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 (2): 4754-4759.
72. Tranel D, Anderson SW & Benton A (1994). Development of the concept of "executive function" and its relationship to the frontal lobes. En: F.Boller & J. Grafman (Eds), *Handbook of Neuropsychology Vol. 9*, pp. 125-148. Elsevier: Amsterdam.
73. Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A et al (1998). Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet* 63: 1767-1776.
74. Wilson B, Evans JJ, Alderman N et al (1997). Behavioral assessment of the dysexecutive syndrome. En: P. Rabbitt (Ed), *Methodology of Frontal and Executive Function*, pp. 239-250. Psychology Press: Hove.
75. Wolf LE & Wasserstein J (2001). Adult ADHD: Concluding thoughts. *Ann NY Acad Sci* 931: 396-408.
76. Yeo RA, Hill DE, Campbel RA et al (2003). Proton Magnetic Resonance spectroscopy investigation of the right frontal lobe in children with attention hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42 (3): 303-310.
77. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M et al (1990). Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med.* 323 (20):1361-1366.
78. Zametkin AJ & Ernst M (1999). Problems in the management of attention deficit hyperkinetic disorder. *N Engl J Med* 340: 40-46.

