

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Análisis cuantitativo del electroencefalograma para confirmar trastorno funcional frontal en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Humberto Madera-Carrillo,<sup>a\*</sup> Andrés Antonio González-Garrido,<sup>a,b</sup>  
Fabiola R. Gómez-Velázquez<sup>a</sup> y Daniel Zarabozo Enríquez-de Rivera<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Neurociencias, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias,  
Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., México

<sup>b</sup>Unidad de Neurociencias, Hospital Civil, Guadalajara, Jal., México

Recibido en su versión modificada: 25 de junio de 2007

Aceptado: 27 de julio de 2007

## RESUMEN

**Antecedentes:** En 1997, Barkley postuló un modelo funcional del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) basado en la presencia de un déficit central que afecta el desempeño de las funciones ejecutivas. Hallazgos neuroanatómicos y neurofisiológicos relacionan la afectación de los lóbulos frontales con los procesos cognitivos y conductuales de sujetos con TDAH.

**Objetivo:** Evaluar electrofisiológicamente la teoría de Barkley (1997).

**Sujetos y métodos:** Se estudiaron niños entre 7 y 11 años de edad con TDAH (subtipo inatento) y un grupo control. Se compararon los registros electroencefalográficos obtenidos durante la ejecución de una tarea de estimación del tiempo (ES) con el estado de reposo con ojos abiertos (RA). Se conformaron 42 matrices con 5 tipos diferentes de datos electroencefalográficos (19 derivaciones: sistema 10/20) en tres condiciones: RA, ES y ES-RA (potencia absoluta y potencia relativa). Se utilizaron dos métodos de clasificación.

**Resultados:** El análisis de varianza reveló diferencias significativas en el cociente de anterioridad bajo la condición ES-RA. La clasificación con análisis discriminante reportó una efectividad superior a 80%, mientras que una nueva propuesta de clasificación lineal realizó una clasificación superior a 80% con sólo dos derivaciones.

**Conclusión:** Los resultados apoyan las hipótesis de Barkley y sugieren el uso del cociente de anterioridad referido a temporales para caracterizar electrofisiológicamente el TDAH en niños en edad escolar.

## Palabras clave:

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, teoría de Barkley, disfunción ejecutiva central, electroencefalograma, medidas espectrales de banda ancha, discriminación lineal

## SUMMARY

**Background:** The Attention Deficit Disorder with Hyperactivity (ADHD) Barkley model predicts concomitant deficits in working memory and in the development of a sense of time as a consequence of poor behavioral inhibition.

**Objective:** To evaluate electrophysiologically Barkley's theory (1997).

**Subjects and methods:** We studied the electroencephalogram (EEG) of fifteen right-handed, normal limit IQ ADHD children (inattentive subtype), aged 7-11 years, and a control group. Subjects were studied at rest, with the eyes open (RO) while performing a time estimation task (ET). Forty-two data matrices were analyzed in three conditions: RO, ET and ET-RO, to assess broad-band spectral parameters; the anteriority, temporal-referenced and laterality quotients (Aq, Aqt and Lq, respectively); and the theta/alpha and theta/beta ratios.

**Results:** Analyses of variance revealed significant differences for ES-RA, in absolute (Aq & Aqt) and relative powers (Aq). Discriminant function analysis was able to predict group membership with an accuracy over 80%, but it decreased slightly when the leave-one-out method was applied. Linear discrimination based on right hemisphere Aqt values showed the highest discrimination accuracy.

**Conclusions:** These results support Barkley's theory, suggesting further evaluation of the temporal-referenced anteriority quotient as a promising electrophysiological tool for the diagnosis and follow up of ADHD children.

## Key words:

Attention deficit disorder with hyperactivity, Barkley's model, executive dysfunction, EEG, broad band spectral parameters, discriminant analysis

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Humberto Madera-Carrillo. Instituto de Neurociencias, Laboratorio de Psicofisiología de Procesos Perceptuales, Francisco de Quevedo 180, Col. Arcos Vallarta, 44130 Guadalajara, Jal., México. Tel.: +52 (33) 3818-0740, extensión 5871. Fax: +52 (33) 3818-0740, extensión 5877. Correo electrónico: hmadera@cucba.udg.mx, maderatho@gmail.com

## Introducción

**E**l trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno crónico del desarrollo, que se caracteriza fundamentalmente por una disminución en el espectro de la atención con dificultades en el control inhibitorio, que se expresa a través de la impulsividad conductual y cognoscitiva.<sup>1,2</sup> El niño con TDAH carece del necesario ajuste conductual (en ocasiones con excesiva actividad motora asociada), y suele mostrar un limitado control de la conducta que puede prolongarse hasta la adolescencia e incluso durante la vida adulta.<sup>3</sup> El trastorno de la atención es la expresión típica de este padecimiento, afectando la vida académica, laboral y social del sujeto.<sup>1</sup>

El TDAH fue descrito en la literatura médica a finales de 1900. En 1902 Still lo define resaltando que "los niños padecen de efectos mórbidos del control moral", y señala que este problema es más frecuente en niños que en niñas. Postula también que obedece a etiologías ambientales y orgánicas.<sup>4</sup>

Las primeras definiciones ponían en relieve la excesiva actividad del niño. En 1968, el DSM-II lo incluye denominándolo como síndrome hiperquinético de la infancia. En 1983, el DSM-III cambia por déficit de atención con hiperquinesia y describe una lista con 14 síntomas. Desde 1995, el DSM-IV lo clasifica como trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).<sup>4</sup>

En general, las estimaciones de prevalencia se encuentran entre 3 y 11%.<sup>1,3,4</sup> No obstante, otros estudios han reportado prevalencias mayores: 9.56% en un estudio realizado en Tabasco, México, con niños de primaria (N=324);<sup>5</sup> 23.5% en un estudio en San Luis Potosí, México, con niños de 3 a 7 años (N= 180);<sup>6</sup> 16.1% en niños de 1 a 17 años de Manizales y 18% en niños de 6 a 11 años en Medellín, Colombia, confirmándose una prevalencia de 17.1% en un segundo estudio con niños de 4 a 17 años (n = 341).<sup>7</sup>

Si en México se asumiera una prevalencia del TDAH como la estimada por el DSM-IV-TR (de 3 a 7 %) en los niños en edad escolar, y además que es posible el diagnóstico desde la edad preescolar,<sup>4</sup> se tendría un total de 665 710 a 1 553 323 niños, ya que de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, había un total de 22 190 331 niños en edad escolar (6 696 125 niños de 3 a 5 años y 15 494 206 niños de 6 a 12 años) hasta el censo poblacional del año 2000.<sup>8</sup> Considerando las cifras previas y sumando los 6 296 758 niños de 13 a 15 años y los 7 902 101 niños entre 16 y 19 años, el total de niños potencialmente afectados con TDAH se elevaría a 1 100,000 e incluso 2 550 000 niños en edad escolar.

El trastorno es identificado con base en los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR o el CIE-10,<sup>1,2</sup> pero la herramienta principal son los inventarios para padres y maestros. El problema con estas herramientas es que son susceptibles de producir un elevado número de falsos positivos,<sup>3</sup> ya que este sistema de diagnóstico clínico está basado en la percepción de un observador y se ve influido negativamente por la falta de experiencia de quien hace el registro, por sus propias expectativas y por el desconocimiento de las motivaciones, el contexto y los padecimientos del menor.

Sin embargo, es importante resaltar que no existe un examen de laboratorio o gabinete, evaluaciones neurológicas o evaluaciones de la atención que resulten diagnósticas, por lo que el diagnóstico debe hacerse por criterios clínicos.<sup>1,4</sup> Así mismo, las herramientas más utilizadas (los cuestionarios), muestran una concordancia de 25% entre la información aportada por padres y maestros.<sup>3</sup>

En general, la percepción del tiempo ha sido considerada como una habilidad adaptativa compleja, que nos permite predecir, anticipar y responder de forma competitiva a los eventos futuros. Esta habilidad, que resulta crucial para lograr una adecuada planeación y organización secuencial de las acciones conductuales se ha relacionado con varios sustratos neurales como el neocerebelo, los ganglios basales y la corteza prefrontal.<sup>9-11</sup> Además, se ha postulado una importante participación de los mecanismos atencionales en la estimación del tiempo,<sup>12</sup> proponiéndose a los sistemas corticales (en particular la corteza prefrontal) como responsables de los efectos atencionales involucrados en este proceso.<sup>13,14</sup>

En años recientes, Barkley postuló un modelo funcional del TDAH basado en la presencia de un déficit central (trastorno en la inhibición conductual) que está relacionado y afecta el desempeño de las funciones ejecutivas que sustentan la autorregulación.<sup>15-17</sup> La importancia del modelo de Barkley radica en que prevé la aparición de deficiencias en la memoria de trabajo y la secuenciación temporal en el procesamiento de la información entre otros déficit cognitivos en los sujetos con TDAH.<sup>18</sup>

Varios hallazgos neuroanatómicos y neurofisiológicos sustentan las premisas del modelo de Barkley para el TDAH, cuya afectación principal parecería relacionada con una participación particular de los lóbulos frontales y en especial de la corteza prefrontal en los procesos cognitivos y conductuales de los sujetos afectados.

Desde el punto de vista neuroanatómico, Pueyo y colaboradores<sup>19</sup> han descrito que los sujetos adolescentes con TDAH tienen un patrón inverso de asimetría del lóbulo frontal y del núcleo caudado, ya que en sujetos normales predomina un mayor lóbulo frontal derecho respecto al izquierdo. Encuentran que en comparación con sujetos controles, el núcleo caudado derecho de los sujetos con TDAH es mayor. Otros trabajos también han señalado la presencia de asimetrías en el núcleo caudado<sup>20,21</sup> y en el cuerpo calloso.<sup>22</sup> Además, la disminución del tamaño del lóbulo frontal derecho se profundiza cuando se trata de sujetos con TDAH con mayor gravedad en su expresión clínica.

Basados en estos hallazgos, Pueyo y colaboradores<sup>19</sup> sugieren que existe una falla en el proceso de corticalización de las funciones del núcleo caudado derecho, que parece relacionarse más con un fallo en la maduración que con un proceso de atrofia cerebral. En otros estudios de neuroimagen se ha reportado hipoperfusión en las zonas frontales centrales y núcleos caudados, así como flujo sanguíneo cerebral reducido en dichas áreas en el momento de realizar tareas cognitivas.<sup>3</sup> Además, se ha encontrado un bajo metabolismo de la glucosa en las áreas de la corteza premotora y de la corteza prefrontal en adultos con TDAH.<sup>4</sup>

Desde el punto de vista neurofisiológico, el estudio de las características electroencefalográficas de los pacientes con TDAH ha permitido detectar un aumento de la actividad lenta en un elevado porcentaje de sujetos, así como mayor incidencia de actividad epileptiforme,<sup>23</sup> aunque conforman un grupo heterogéneo con diferentes anomalías electrofisiológicas subyacentes<sup>24</sup> (ver el artículo de Becker k y Holtmann M<sup>25</sup>).

Se ha encontrado hasta 26.6% (en un grupo experimental pequeño) de alteraciones del electroencefalograma durante el sueño y actividad paroxística durante la vigilia.<sup>26</sup> Entre las principales anomalías encontradas con el análisis cuantitativo del electroencefalograma (con las medidas espectrales de banda ancha) se cuentan:

1. Aumentos de las potencias theta absoluta y relativa.
2. Aumentos de los cocientes theta/alfa y theta/beta (en los niños de 6 a 11 años el valor de este cociente es mayor, según Monastra y colaboradores).<sup>27</sup>
3. Disminución difusa en las frecuencias medias de las bandas alfa y beta.
4. Anormalidades interhemisféricas (asimetría de potencia y disminución de la coherencia entre las regiones parietales y entre las temporales posteriores, aumento marcado de la coherencia entre las regiones frontales y centrales).
5. Anormalidades intrahemisféricas (asimetría de potencia entre las regiones frontal/temporal y frontal/occipital, aumento de la coherencia fronto/temporal y disminución de la coherencia fronto/occipital).<sup>23,24</sup> Algunas de estas anomalías se incrementan cuando los pacientes con TDAH realizan alguna tarea que implica esfuerzo intelectual, ya sea dibujar<sup>28</sup> o ejecutar tareas de atención.<sup>29</sup>

La correlación entre el aumento de actividad theta y la disminución del metabolismo de la glucosa sostiene la hipótesis de que la activación cortical podría estar disminuida en los pacientes con TDAH.<sup>28</sup> De igual manera, los hallazgos de Mann y colaboradores también apoyan la hipótesis de que el TDAH puede reflejar retraso en la maduración de los sistemas que sostienen la atención. Una explicación complementaria es que este retraso en la maduración está dado particularmente en las redes inhibitorias frontales.<sup>30</sup>

En el pasado, algunas de estas diferencias han sido utilizadas con relativo éxito para intentar clasificar sujetos con TDAH individualmente. Con datos del electroencefalograma procesados por medio de análisis de componentes principales y luego análisis discriminante, Mann y colaboradores<sup>28</sup> clasificaron 80% de TDAH y 74% de un grupo control. Monastra y colaboradores<sup>27</sup> construyeron un clasificador lineal con base en la media y la desviación estándar de la proporción de theta/beta del grupo control de su experimento, y por exclusión lograron 86% de clasificación correcta de TDAH con una especificidad de 98%.

Los intentos por clasificar a los sujetos con TDAH mediante el uso de diferentes variables cuantitativas de la actividad eléctrica cerebral se basan en la lógica de que esta última podría reflejar el estado funcional cerebral subyacente al TDAH, y que además de servir para caracterizar mejor el trastorno podrían constituir un parámetro objetivo para la valoración evolutiva del paciente y su respuesta al trata-

miento aplicado. En este contexto, en el presente estudio se analizaron comparativamente distintas variables del electroencefalograma de niños con TDAH y controles en estado de reposo y durante la ejecución de una tarea cognitiva que involucra la participación de funciones relacionadas con los lóbulos frontales, para valorar electrofisiológicamente los postulados de Barkley y se aplicó un método de clasificación individual en estas condiciones para evaluar su efectividad.

## Material y métodos

Participaron voluntariamente 30 niños. Todos los sujetos eran diestros,<sup>31</sup> estudiantes de la enseñanza primaria regular y alcanzaron 90 puntos o más en el coeficiente intelectual global, medido con la Escala de inteligencia Weschler en su versión revisada para niños mexicanos.<sup>32</sup> Todos los niños tuvieron un examen neurológico y electroencefalográfico de base normal, con ausencia de historia personal o familiar de trastorno neurológico, degenerativo o psiquiátrico. Ninguno de los integrantes de la muestra había recibido diagnóstico de problemas de aprendizaje de acuerdo con los criterios del DSM-IV. Los padres de los menores participantes otorgaron su consentimiento previo por escrito y fueron informados oportunamente de la totalidad del procedimiento aplicado y sus resultados.

### Grupo TDA

Quince niños con edades entre 7.44 y 11.81 años ( $9.30 \pm 1.40$ ) fueron seleccionados para integrar el grupo experimental. Todos los niños tenían diagnóstico de TDAH confirmado por una evaluación diagnóstico-clínica multidisciplinaria. La evaluación comprendió una entrevista clínico-diagnóstica semiestructurada aplicada personalmente tanto a los padres como a los maestros, así como otras evaluaciones neuropsicológicas complementarias a los niños de la muestra. Según los criterios del DSM-IV, todos los niños de este grupo fueron diagnosticados con TDAH predominantemente del tipo inatento (314.00, DSM-IV-TR). Ninguno de los participantes estaba recibiendo medicación antes de la investigación.

### Grupo CO

Se seleccionaron 15 sujetos sanos (CO) que fueron pareados con los del grupo TDAH con base en la edad (7.12 a 11.70 años,  $9.28 \pm 1.45$ ), lateralidad y grado escolar.

### Condiciones experimentales

El registro se llevó a cabo con los sujetos sentados cómodamente en una habitación sonoamortiguada en dos condiciones (reposo y tarea), definidas del siguiente modo:

- a) Reposo con ojos abiertos y mirada en un punto de fijación dispuesto en el centro de la pantalla de una computadora (3 minutos).
- b) Durante la realización de una tarea de estimación temporal. Para ejecutar la tarea los niños fueron instruidos para calcular mentalmente la duración de un estímulo presentado en el centro de la pantalla de una computa-

dora, e inmediatamente reproducir el tiempo estimado presionando con el dedo índice el botón izquierdo del ratón (mouse). Todos los estímulos fueron círculos amarillos de 25 milímetros de diámetro, presentados sobre un fondo negro en la pantalla colocada a 60 centímetros de los ojos del sujeto. Se presentaron 80 estímulos durante períodos aleatorizados de 2500 milisegundos (40 ensayos) o 5500 milisegundos (40 ensayos), con un intervalo postestímulo de 5000 y 8000 milisegundos, respectivamente. Los sujetos fueron entrenados convenientemente antes de llevar a cabo la tarea.

### Registro electroencefalográfico

Para realizar los análisis cuantitativos se seleccionaron 30 segmentos de electroencefalograma por sujeto (2 segundos cada uno), libres de artefactos, según lo sugieren.<sup>33</sup> Se empleó un polígrafo MEDICID-03E de Neuronic (filtros 0.5 a 30 Hz), con una frecuencia de muestreo de 256 Hz. El registro se realizó usando electrodos de Au de 10 mm (tipo Grass E5GH) desde las derivaciones Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, C3, C4, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz y Pz, que fueron fijados con crema Grass para electrodos, y referencia en orejas cortocircuitadas, de acuerdo con el Sistema Internacional 10/20.<sup>34</sup>

Las impedancias fueron mantenidas por debajo de los 5 kW, registrándose adicionalmente el electrooculograma desde el canto supraorbital externo y el borde paraocular del ojo derecho. Todas las señales fueron digitalizadas y almacenadas para su análisis fuera de línea a través de un convertidor A/D de 16 bits.

Las señales fueron visualizadas para su manejo en el editor de electroencefalograma TrackWalker versión 2.0<sup>35</sup> de la misma compañía pero en un aparato MEDICID-04 (descripto en,<sup>35</sup> capítulo 16: Características técnicas del equipo). Cada segmento de muestra fue seleccionado visualmente eliminando los que contenían movimientos oculares o alteraciones electroencefalográficas causadas por cualquier tipo de artefacto fisiológico o técnico.

Las muestras de electroencefalograma fueron analizadas a través de la transformada rápida de Fourier (FFT) para obtener la potencia absoluta y la potencia relativa para 7 bandas de frecuencia:

- Delta (1.0 a 3.5 Hz).
- Theta1 (4 a 5.5 Hz).
- Theta2 (6 a 7.5 Hz).
- Alpha1 (8 a 9.5 Hz).
- Alpha2 (10 a 12.5 Hz).
- Beta1 (13 a 17.5 Hz).
- Beta2 (18 a 25 Hz).

Se obtuvieron los valores de la transformada rápida de Fourier en archivos de formato texto plano (ASCII, American Standard Code for Information Interchange), los cuales fueron colocados en forma de matrices en el programa Excel de Microsoft y posteriormente importados a SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versión 13)<sup>36</sup> para su procesamiento estadístico.

### Definición de las matrices de datos

Se definieron cinco matrices de datos:

1. Potencia de cada banda en cada una de las 19 derivaciones.
2. Cociente de anterioridad,<sup>37</sup> definida matemáticamente como:

Anterior

Anterior + Occipital

donde la derivación definida como anterior y la occipital pertenecen al mismo hemisferio: Fp1, F3, F7, C3, P3, T3, T5 con O1; Fp2, F4, F8, C4, P4, T4, T6 con O2; Fz con Pz. 15 pares x 7 bandas. Total: 105 variables.

3. Cociente de anterioridad referido a temporales, con aplicación de la operación anterior pero bajo la forma de:

Frontal

Frontal + Temporal

donde los frontales utilizados fueron Fp1, F3, F7 y Fp2 F4, F8 y los temporales laterales correspondientes fueron T3, T5 y T4 T6, respectivamente. Doce pares de derivaciones x 7 bandas. Total: 84 variables.

4. Cociente de lateralidad, definida matemáticamente como:

Lateral izquierdo

Lat. izquierdo + Lat. derecho

donde las derivaciones izquierdas fueron Fp1, F3, F7, C3, T3, T5, P3, O1; y las derechas Fp2, F4, F8, C4, T4, T6, P4, O2. Ocho pares de derivaciones x 7 bandas. Total: 56 variables.

5. Razones entre las bandas theta/alfa y theta/beta (tab): theta1/alfa1, theta1/alfa2, theta1/beta1, theta1/beta2, theta2/alfa1, theta2/alfa2, theta2/beta1 y theta2/beta2. Ocho razones x 19 derivaciones. Total: 152 variables.

Las anteriores matrices fueron formadas tanto para la potencia absoluta como para la relativa, pero para la potencia absoluta se formaron, además, matrices adicionales para la potencia absoluta total en las matrices 1, 2, 3 y 4.

Los grupos emanados de las anteriores combinaciones se dividieron en tres condiciones:

- a) Ojos abiertos en reposo (RA).
- b) Realizando una tarea de estimación temporal (ES).
- c) Diferencia de los valores de la tarea de estimación temporal menos los valores de la condición de reposo (ES-RA), a la que se llamó "activación".

En total se generaron 42 matrices diferentes: 15 para la potencia relativa (5 RA, 5 ES y 5 activación) y 27 para la absoluta (8 RA, 8 ES y 8 activación) (Cuadro I).

### Diseño experimental y análisis estadístico

El diseño experimental de este trabajo es un diseño de parcelas divididas de 3 factores de  $2p \times Yq \times Zr$  del tipo  $p.q.r^{38}$  en cada una de las matrices de datos que se sometieron a análisis, donde  $p$  representa el factor grupos (intersujetos):

TDAH y CO; q representa bandas electroencefalográficas y razones theta/alfa, theta/beta con Y=7 y 8 categorías, respectivamente; mientras que r representa derivaciones, cociente de anterioridad, cociente de anterioridad temporal y cociente de lateralización, expresados como pares de derivaciones con Z = 19, 15, 12 y 8 categorías, respectivamente.

Se utilizó el programa SPSS versión 13 para correr un análisis de varianza en cada matriz.<sup>36</sup> Se reportan únicamente los resultados con una diferencia significativa en el factor intersujetos o con interacción del factor inter con alguno de los factores intra. Se tomó una probabilidad de alfa de 0.05. En todos los análisis que implicaron una combinación de factores se aplicó la prueba de esfericidad de Mauchly, y en los casos en que ésta resultó significativa se adoptó el ajuste de Greenhouse-Geisser.

Se llevó a cabo un análisis discriminante sobre cada matriz. Se usó el método de “inclusión por pasos”, basado en la distancia de Mahalanobis con una probabilidad F de entrada de 0.05 y de 0.10 de salida. Se usó validación cruzada para el cálculo de la efectividad.

## Resultados

Los resultados de los análisis de varianza sobre la matriz de bandas, tanto de potencia absoluta como relativa, no revelaron diferencias significativas. No obstante, considerando el reducido tamaño de la muestra y tratando de analizar la existencia de tendencias en los grupos se realizó una comparación de medias, que produjo resultados interesantes:

- a) Tanto con la potencia absoluta como con la relativa, los promedios de las banda theta (1 y 2) fueron mayores en el grupo TDAH en zonas frontales izquierda y derecha en las condiciones de reposo y de estimación temporal, pero no en la de activación.
- b) En la condición de activación (ES-RA) en potencia absoluta, la diferencia para el grupo de TDAH con la banda theta (1 y 2) en frontal izquierdo fue negativa, mientras que para el grupo CO fue positiva. En el temporal derecho, la diferencia fue positiva para ambos grupos, siendo menor en el grupo TDAH.
- c) La potencia relativa, banda alfa2 tanto en frontal como temporal derechos fue menor en el grupo de TDAH, al igual que con potencia absoluta alfa1 y alfa2 en temporal derecho en las condiciones de RA y ES.
- d) En la condición de activación, la diferencia ES-RA en frontal y temporal izquierdo de la potencia relativa, alfa1 y alfa2 resultó positiva para el grupo TDAH y negativa para el CO. La diferencia fue negativa en el frontal derecho para ambos grupos pero menor en el TDAH. Con la potencia absoluta, la diferencia fue negativa para ambos grupos en frontales pero menor para TDAH, mientras que en temporal derecho resultó negativa para TDAH y positiva para CO.
- e) Para las condiciones RA y ES, los promedios de la banda beta 2 fueron menores en el grupo TDAH en las zonas frontales izquierda y derecha, y temporal izquierdo con la potencia relativa. También fueron menores en los temporales izquierdo y derecho con la potencia absoluta, mientras que en esta misma potencia la banda beta1 fue mayor en los frontales y en el temporal derecho.

**Cuadro I. Tipos de datos y condiciones que conforman las matrices examinadas en el estudio. Se presentan los resultados del análisis de varianza en las matrices en que se encontró diferencia o interacción significativa**

Matrices	Variables	Condiciones		
		Reposo (RA)	Estim. Temp. (ES)	Activación (ES-RA)
<b>Potencia relativa</b>				
1 POREL [ban]	(133)			
2 POREL [Aq]	(105)			
3 POREL [Aqt]	(84)			
4 POREL [Lq]	(56)			
5 POREL [tab]	(152)			
<b>Potencia absoluta</b>				
1 POABS [ban]	(133)			
2 POABS [ban Total]	(19)			
3 POABS [Aq]	(105)			
4 POABS [Aq Total]	(15)			
5 POABS [Aqt]	(84)			
6 POABS [Aqt Total]	(12)			
7 POABS [Lq]	(56)			
8 POABS [Lq Total]	(8)			
9 POABS [tab]	(152)			

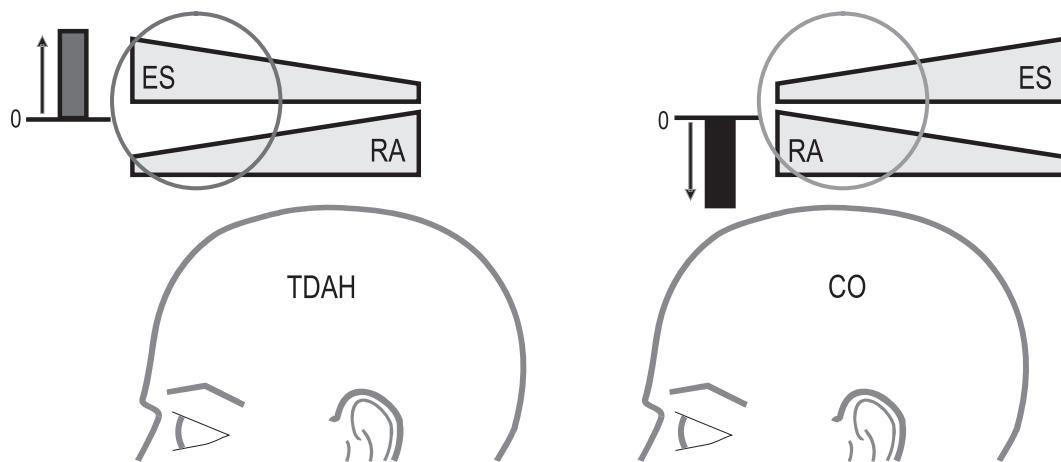
Bandas x grupos:  $F(6,168) = 4.070$ ;  $P\alpha < 0.01$

Grupos:  $F(1,28) = 5.125$ ;  $P\alpha < 0.05$

Bandas x grupos:  $F(6,168) = 4.275$ ;  $P\alpha < 0.005$

Pares x grupos:  $F(14,392) = 2.499$ ;  $P\alpha < 0.05$

Pares x grupos:  $F(11,308) = 6.430$ ;  $P\alpha < 0.005$



**Figura 1.** La resta del cociente de anterioridad en reposo (RA) al cociente de anterioridad bajo una tarea de estimación temporal (ES), produce una diferencia positiva en los niños con trastorno (TDAH) y negativa en los niños sanos (CO) en las bandas lentas (delta, theta1 y theta2).

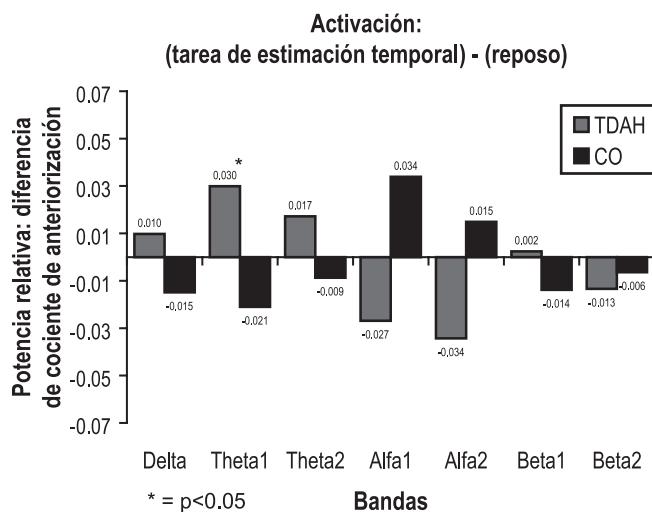
Para la condición de activación, en temporales y frontales beta1 y beta2 la diferencia fue positiva en el grupo de TDAH.

#### Análisis de varianza

Únicamente tres de las 42 matrices analizadas presentaron diferencias o interacciones significativas (Cuadro I).

#### Potencia relativa

En las condiciones de RA y ES no se encontraron diferencias significativas entre grupos.

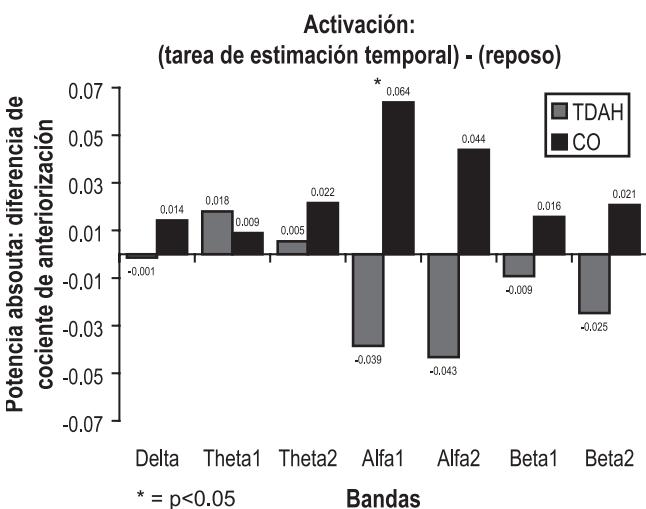


**Figura 2.** Diferencias al comparar el cociente de anterioridad (bandas de potencia relativa) en la condición de activación. La gráfica está construida con las medias marginales estimadas en el análisis de varianza. \*La diferencia fue establecida con base en los límites inferior y superior del intervalo de confianza a 95%.

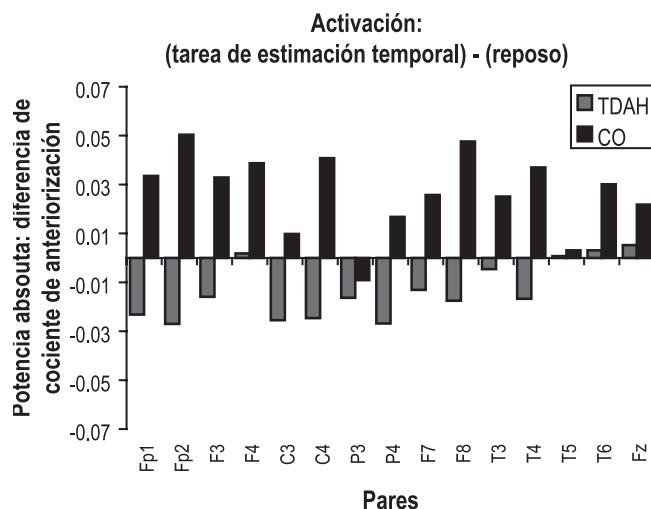
En la condición de activación se encontraron diferencias significativas en la combinación bandas x grupos ( $F [6, 168] = 4.070, p < 0.01$ ) en la matriz de cociente de anterioridad. En el resto de las matrices no se encontraron diferencias.

Un ejemplo de esta diferencia para las bandas lentes puede verse en la figura 1. El esquema está construido con base en los resultados de los respectivos grupos en cuanto a la potencia relativa.

Una revisión minuciosa de los promedios de la diferencia de los cocientes de anterioridad revela que en las bandas delta, theta1 y theta2, los valores para los niños TDAH son positivos, lo cual indica que durante el reposo el cociente de



**Figura 3.** Diferencias encontradas al comparar el cociente de anterioridad (bandas de potencia absoluta) en la condición de activación. La gráfica está construida con las medias marginales estimadas en el análisis de varianza. \*La diferencia fue establecida con base en los límites inferior y superior del intervalo de confianza a 95%.



**Figura 4.** Diferencias encontradas al comparar el cociente de anterioridad (pares de potencia absoluta) en la condición de activación. La gráfica está construida con las medias marginales estimadas en el análisis de varianza.

estas bandas es pequeño, pero una vez iniciada la tarea de estimación temporal este cociente aumenta, indicando que la aportación de dichas bandas se incrementa en las zonas frontales. Para las bandas alfa1 y alfa2 sucede lo contrario, por lo tanto, los valores que produce restar los cocientes del reposo a los cocientes de la tarea son negativos. En los niños sanos la actividad registrada en estas bandas es contraria a los TDAH. Estos resultados se presentan en la figura 2.

#### Potencia absoluta

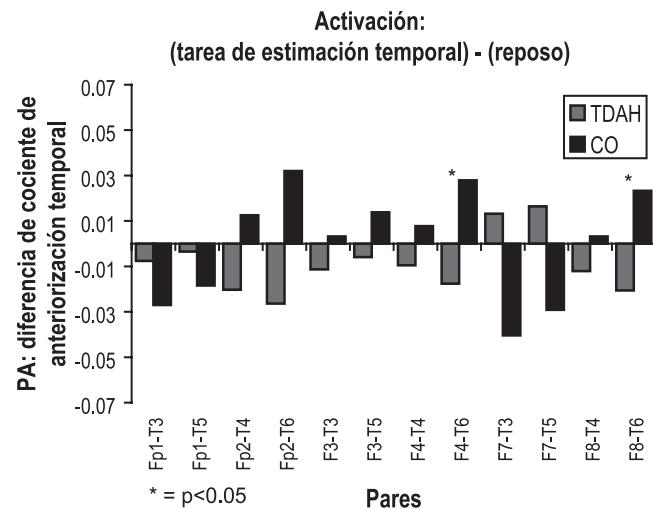
En la tarea de estimación temporal con los datos de potencia absoluta no se encontraron diferencias significativas entre los grupos CO y TDAH en el análisis de varianza de medidas repetidas, en ninguna de las matrices. Tampoco se encontraron diferencias en ninguna de las matrices de potencia total.

En la potencia absoluta, en la condición de activación, en la matriz de cociente de anterioridad se encontraron diferencias significativas en el factor grupos ( $F[1, 128] = 5.125, p < 0.05$ ); en la combinación bandas por grupos ( $F[6, 168] = 4.275, p < 0.005$ ) y en la de pares por grupos ( $F[14, 392] = 2.499, p < 0.05$ ). De igual manera se encontraron diferencias significativas para la potencia total en el factor grupos ( $F[1, 28] = 4.434, p < 0.05$ ).

Ya que se encontró una interacción significativa en bandas por grupos y pares por grupos, no se analizó la diferencia encontrada en el factor grupos; únicamente las interacciones.

Un análisis detallado de la interacción bandas por grupos permitió identificar aumento en la anterioridad de la potencia absoluta en todas las bandas en el grupo control durante la tarea, pero principalmente en las bandas alfa1 y alfa2. Por otra parte, en el grupo TDAH se apreció disminución de las bandas alfa1 y alfa2 durante la tarea, lo que ocasionó diferencia negativa de los valores de anterioridad (Figura 3).

El análisis de la interacción de pares por grupos presentó aumento del cociente de anterioridad en la mayoría de los



**Figura 5.** Diferencias encontradas al comparar el cociente de anterioridad temporal (pares de potencia absoluta) de la tarea de estimación temporal, a la cual se le han restado los valores del cociente de anterioridad de la condición de reposo. La gráfica está construida con las medias marginales estimadas en el análisis de varianza. \*La diferencia fue establecida con base en los límites inferior y superior del intervalo de confianza a 95%.

pares durante la realización de la tarea (Figura 4). Este aumento se debió principalmente al aumento de las bandas alfa1 y alfa2.

Igualmente se encontraron diferencias significativas en el factor pares por grupos ( $F[11, 308] = 6.430, p < 0.005$ ) en la matriz de cociente de anterioridad referido a temporales.

El análisis de la interacción pares por grupos en la matriz de cociente de anterioridad referido a temporales reveló que el grupo de niños sanos aumentó sus cocientes de anterioridad durante la tarea, principalmente en el hemisferio derecho, lo que ocasionó una diferencia positiva; mientras que los niños con TDAH disminuyeron su cociente de anterioridad durante la tarea, lo que origina una diferencia negativa (Figura 5).

#### Clasificación lineal

Una revisión detallada de las derivaciones involucradas en la anterior interacción de pares por grupos identificó a los pares Fp2-T6, F4-T6 y F8-T6 en la banda alfa2 como los que más discriminaban a los dos grupos.

Para los pares Fp2-T6 y F4-T6 se encontró que 86.6% de los TDAH (13/15) presentaron valores negativos de activación, mientras que 80% (12/15) de los niños sanos presentaron valores positivos.

Para los pares F8-T6 se encontró que 80% de los TDAH (12/15) presentaron valores negativos de activación y que 73.3% (11/15) de los niños sanos tuvieron valores positivos.

El porcentaje de activación asociado con la negatividad de los niños TDAH y la positividad de los niños sanos representan el porcentaje de clasificación correcta potencial para cada grupo en esta variable.

**Cuadro II. Resultados del análisis discriminante en validación cruzada y validación con 20/10.**

Matrices	Variables	Validación cruzada (% de efectividad)			Validación con 20/10 (% de efectividad)		
		Reposo (RA)	Estimación (ES)	Activación (ES-RA)	Reposo (RA)	Estimación (ES)	Activación (ES-RA)
<b>Potencia relativa</b>							
1	POREL [ban]	(133)	<b>96.7 Total</b> 100 TDAH 93.3 CO		<b>40 Total</b> 40 TDAH 40 CO		
2	POREL [Aq]	(105)	<b>83.3 Total</b> 80.0 TDAH 86.7 CO	<b>100 Total</b> 100 TDAH 100 CO	<b>60 Total</b> 80 TDAH 40 CO	<b>70 Total</b> 60 TDAH 80 CO	
3	POREL [Aqt]	(84)		<b>93.3 Total</b> 93.3 TDAH 93.3 CO		<b>40 Total</b> 40 TDAH 40 CO	
4	POREL [Lq]	(56)		<b>93.3 Total</b> 93.3 TDAH 93.3 CO			<b>50 Total</b> 60 TDAH 40 CO
5	POREL [tab]	(152)	<b>86.7 Total</b> 86.7 TDAH 86.7 CO	<b>86.7 Total</b> 86.7 TDAH 86.7 CO	<b>50 Total</b> 40 TDAH 60 CO		<b>50 Total</b> 80 TDAH 20 CO
<b>Potencia absoluta</b>							
1	POABS [ban]	(133)					
2	POABS [ban Total]	(19)					
3	POABS [Aq]	(105)					
4	POABS [Aq Total]	(15)					
5	POABS [Aqt]	(84)	<b>83.3 Total</b> 86.7 TDAH 80.0 CO	<b>93.3 Total</b> 93.3 TDAH 93.3 CO	<b>100 Total</b> 100 TDAH 100 CO	<b>40 Total</b> 60 TDAH 20 CO	<b>30 Total</b> 20 TDAH 40 CO
6	POABS [Aqt Total]	(12)					<b>70 Total</b> 80 TDAH 60 CO
7	POABS [Lq]	(56)			<b>90.0 Total</b> 80.0 TDAH 100 CO		No variables
8	POABS [Lq Total]	(8)					
9	POABS [tab]	(152)	<b>86.7 Total</b> 86.7 TDAH 86.7 CO	<b>86.7 Total</b> 86.7 TDAH 86.7 CO	<b>50 Total</b> 40 TDAH 60 CO		<b>50 Total</b> 80 TDAH 20 CO

### Análisis discriminante

Con el método de inclusión por pasos y considerando la totalidad de los sujetos menos 1, siete matrices de potencia relativa y ocho de potencia absoluta alcanzaron clasificaciones correctas superiores a 80%; dos de ellas lograron 100% (Cuadro II).

Sin embargo, tomando una proporción de 66.6% de los sujetos como grupo para generar los coeficientes discriminantes (20 sujetos: 10 TDAH y 10 CO) y 33.3% para probar la clasificación (10 sujetos: 5 TDAH y 5 CO), se encontró que la efectividad del método disminuía desde 28% y hasta 68%.

### Discusión

Según el modelo de Barkley, la posible presencia de trastornos en las funciones ejecutivas involucradas en la autorregulación de la conducta de los sujetos con TDAH, llevaría a esperar cambios funcionales cuya probable expresión electrofisiológica sería predominantemente frontal. Siguiendo esta lógica y asumiendo las estrechas relaciones referidas entre el estado de reposo y los cambios debidos a la ejecución activa de una tarea,<sup>39,40</sup> cabría anticipar cambios intergrupales desde el propio reposo. La no ocurrencia de estos cambios parecería apoyar el hecho

de que las alteraciones funcionales en el TDAH (al menos en la variante clínica de predominio inatento y desde el punto de vista electrofisiológico) sean más de tipo relacional, es decir, más vinculadas con el patrón de conectividad y activación neural, secuencia temporal, sustratos involucrados y demandas de la tarea a resolver, que a una alteración estructural distintiva.

El análisis de varianza encontró diferencias significativas en la potencia relativa (matriz de anterioridad) en la condición de activación en bandas por grupos. Esta peculiaridad intrahemisférica ya fue reportada por Ricardo-Garcez-II.<sup>23</sup> Si bien es cierto que durante el reposo o la tarea esta asimetría de potencia no es significativa por sí misma, la diferencia entre estos estados se aumenta con la comparación y hace posible la discriminación grupal. Esto es apoyado por los trabajos de Mann y colaboradores<sup>28</sup> y de Monastra y colaboradores,<sup>27</sup> quienes reportaron que las diferencias entre los pacientes de TDAH y sus controles se manifestaban al comparar el rendimiento en una tarea contra la línea base (en cada grupo) y utilizar posteriormente la diferencia resultante para la comparación entre los grupos.

Nuestros resultados refuerzan el supuesto de que los pacientes con TDAH pueden tener una disminución en el nivel de activación cortical, lo que a su vez apoya la hipótesis de la presencia de un retraso en la maduración de sus sistemas neuronales frontales.<sup>28,30</sup> Lo anterior se debe al hecho de que ante una tarea cognitiva demandante (en comparación con el reposo) se esperaría un aumento de señales rápidas, tal como ocurre en los niños sin este trastorno.

Los resultados del análisis de varianza indican que ante la tarea, el grupo de niños con TDAH disminuye la proporción de las bandas alfa y beta (mucho más las primeras que las segundas). Aunque se registra un incremento en la proporción de las bandas theta, la diferencia significativa está en la disminución de alfa y no en el aumento de theta.

Esta importante disminución de alfa ocasiona que al calcular los valores de potencia relativa se obtenga un aumento de las potencias relativas de las bandas lentas (principalmente theta); aunque dicho aumento se da únicamente en apariencia. Es decir, la propia naturaleza de la potencia relativa justifica que una disminución significativa en la participación relativa del total para una de las bandas impulse un aumento proporcional en las magnitudes relativas de las restantes.

La ausencia de diferencias en las matrices de bandas, lateralización y razón theta/alfa y theta/beta, permite afirmar que el comportamiento electroencefalográfico de los niños con TDAH se diferencia de los niños controles en el cociente de anterioridad básicamente, lo que corrobora las investigaciones previas que centran el estudio de las diferencias entre los sujetos con TDAH y los controles hacia los lóbulos frontales. Sin embargo, hasta donde conocemos, no se habían reportado previamente diferencias significativas en el cociente de anterioridad referido a temporales (en lugar de occipitales). Nuestros hallazgos sobre una disminución de esta anterioridad principalmente en el hemisferio derecho apoyan la hipótesis de una alteración en el proceso neuronal de corticalización tal como lo sostienen Pueyo y colaboradores.<sup>19</sup>

De acuerdo con nuestras hipótesis, el perfil electroencefalográfico de los niños con TDAH ante una tarea se forma por una disminución notable del cociente de anterioridad de las bandas alfas en la potencia absoluta, lo que trae como consecuencia que la potencia relativa se modifique presentando un aparente aumento de las bandas lentas y una menos pronunciada disminución de las bandas alfa, al mismo tiempo que se manifiesta una disminución de la anterioridad temporal principalmente en el hemisferio derecho.

La diferencia entre los cocientes de anterioridad temporal (ES-RA) permite elaborar un clasificador lineal con una efectividad superior a 80%. Esta clasificación descansa en los cocientes de Fp2, F4 y F8, referidos a T6. Estos datos conforman el perfil de los TDAH, pero parecen ser lo suficientemente robustos por sí mismos como para ser utilizados en un clasificador lineal, lo que no puede afirmarse del análisis discriminante, en este caso probablemente debido al reducido número de sujetos utilizados en las pruebas de validación 66.6 vs. 33.3%.

En resumen, los hallazgos del presente estudio parecen apoyar los postulados de Barkley en cuanto a la presencia de una afectación de los sistemas ejecutivos frontales y la memoria de trabajo en el grupo de TDAH, evidenciada principalmente por el patrón de activación neural obtenido ante la ejecución de una tarea de estimación de tiempo. La diferencia de activación de las bandas rápidas principalmente en derivaciones frontales es ocasionada por los valores negativos de los niños con TDAH; en este sentido nuestros resultados parecen concordar con evidencias previas que reportan que los niños con TDAH presentan deficiencias en la memoria de trabajo<sup>41</sup> y en la percepción del tiempo.<sup>42-44</sup>

Finalmente, nuestros análisis permitieron una satisfactoria y sencilla discriminación de los sujetos de ambos grupos, lo que abre nuevas perspectivas en la implementación de estos métodos, con el objeto de caracterizar más objetivamente a los niños con TDAH. No obstante, para evitar una caída en la efectividad del análisis discriminante, nuestros resultados sugieren aumentar el número de elementos de la muestra de la que se obtienen los coeficientes discriminantes. Así mismo, la prometedora clasificación basada en el análisis de las diferencias en los cocientes de anterioridad temporales debe corroborar su capacidad diagnóstica con nuevas clasificaciones en una muestra mayor, antes de ser llevada más extensamente a la práctica clínica.

## Referencias

- American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition, text revision. Washington DC: American Psychiatric Press; 2000.
- World Health Organization.** International statistical classification of diseases and related health problems (Tenth revision). Geneva: WHO; 1996.
- Campell-Araujo OA, Figueroa-Duarte AS.** Trastorno del déficit de la atención-hiperactividad (TDAH). Tópicos de controversia en su diagnóstico y tratamiento. Arch Neurocienc 2002;7:197-212.
- Jaimes AL, Ortiz S, Aboitis CM.** Visión actualizada del trastorno por déficit de atención en niños. Rev Mex Pediatr 1999;66(5):221-226.
- Castro-Morales JM, Villar-Soto M.** Trastorno por déficit de atención en niños escolares. Salud en Tabasco 1999;5:276-278.
- Rivera LA, Martínez R, Ortiz AB, Ramírez AD, Puente C, Ramírez MA, et al.** Prevalencia del trastorno de déficit de atención e hiperactividad en

- niños de edad preescolar en San Luis Potosí. Rev Mex Neuroci 2004;5:462-468.
7. **Pineda DA, Lopera F, Henao GC, Palacio JD, Castellanos FX.** Confirmación de la alta prevalencia del trastorno por déficit de atención en una comunidad colombiana. Rev Neurol 2001;32:217-222.
  8. **Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.** XII Censo general de población y vivienda, 2000. México: INEGI; 2000.
  9. **Casini L, Ivry RB.** Effects of divided attention on temporal processing in patients with lesions of the cerebellum or frontal lobe. Neuropsychology 1999;13:10-21.
  10. **Harrington DL, Haaland KY, Knight RT.** Cortical networks underlying mechanisms of time perception. J Neurosci 1998;18:1085-1095.
  11. **Xu D, Liu T, Ashe J, Bushara KO.** Role of the olivo-cerebellar system in timing. J Neurosci 2006;26:5990-5995.
  12. **Treisman M.** Temporal rhythms and cerebral rhythms. In: Gibbon J, Allan I, eds. Timing and time perception. Vol. 423. New York: New York Academy of Sciences; 1984. pp. 542-565.
  13. **Chaston A, Kingston A.** Time estimation: the effect of cortically mediated attention. Brain Cogn 2004;55:286-289.
  14. **Kingstone A, Enns J, Mangun GR, Gazzaniga MS.** Guided visual search is a left hemisphere process in split-brain patients. Psychol Sci 1995;6:118-121.
  15. **Barkley R.** Attention-deficit/hyperactivity disorder, self regulation, and time: toward a more comprehensive theory. J Dev Behav Pediatr 1997;18:271-279.
  16. **Barkley R.** ADHD and the nature of self control. New York: Guilford; 1997.
  17. **Barkley R.** Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. Psychol Bull 1997;121:65-94.
  18. **Barkley R, Koplowitz S, Anderson T, McMurray M.** Sense of time in children with ADHD: Effects of duration, distraction, and stimulant medication. Int Neuropsychol Soc 1997;3:359-369.
  19. **Pueyo R, Mañeru C, Vendrell P, Mataró M, Estévez-González A, García-Sánchez C, et al.** Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Asimetrías cerebrales observadas en resonancia magnética. Rev Neurol 2000;30:920-925.
  20. **Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, et al.** Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:374-383.
  21. **Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Eliopoulos D, Marshall R, Gonzalez JJ, et al.** Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. J Child Neurol 1993;8:339-347.
  22. **Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D, Lytton H.** Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: morphometric analysis of MRI. Special Series: Attention deficit disorder. J Learn Disabil 1991;24:141-146.
  23. **Ricardo-Garcell J.** Aportes del electroencefalograma convencional y el análisis de frecuencias para el estudio del trastorno por déficit de atención. Primera parte. Salud Mental 2004;27:22-27.
  24. **Ricardo-Garcell J.** Aportes del electroencefalograma convencional y el análisis de frecuencias para el estudio del trastorno por déficit de atención. Segunda parte. Salud Mental 2004;27:7-14.
  25. **Becker K, Holtmann M.** Role of electroencephalography in attention-deficit hyperactivity disorder. Expert Rev Neurother 2006;6:731-739.
  26. **Castañeda-Cabrero C, Lorenzo-Sanz G, Caro-Martínez E, Galán-Sánchez JM, Sáenz-Álvarez J, Quintana-Aparicio P, et al.** Alteraciones electroencefalográficas en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Rev Neurol 2003;37:904-908.
  27. **Monastero VJ, Lubar JF, Linden M, VanDeusen P, Green G, Wing W, et al.** Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: an initial validation study. Neuropsychology 1999;13:424-433.
  28. **Mann C A, Lubar JF, Zimmerman AW, Miller CA, Muenchen RA.** Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications. Pediatr Neurol 1992;8:30-36.
  29. **Loo SK, Hopfer C, Teale PD, Reite ML.** EEG correlates of methylphenidate response in ADHD: association with cognitive and behavioral measures. J Clin Neurophysiol 2004;21(6):457-464.
  30. **Hermans DF, Soei EXC, Clarke SD, Kohn MR, Gordon E, Williams LM.** Resting EEG theta activity predicts cognitive performance in attention-deficit hyperactivity disorder. Pediatr Neurol 2005;32:248-256.
  31. **Annett M.** A classification of hand preference by association analysis. Br J Psychol 1970;61:303-321.
  32. **Wechsler D.** WISC-RM. Escala de inteligencia revisada para el nivel escolar (Manual MP 36-1) (M. Gómez, ER. Padilla y S. Roll, adaptadores y estandarizadores). México: El Manual Moderno; 1984.
  33. **John ER, Prichet LS, Easton P.** Normative data banks and neurometrics: basic concepts, methods and results of norm construction. In: Remond A, ed. Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology, Vol. III, Computer analysis of the EEG and other neurophysiological signals. Amsterdam: Elsevier; 1987. pp. 449-495.
  34. **Harner P, Sannit T.** A review of the International Ten-Twenty System of electrode placement. Massachussets, US: Grass Instrument Company; 1974.
  35. **Neuronic SA.** Trackwalker versión 2.0 (manual de usuario). La Habana, Cuba: Neuronic, S. A.; s. f.
  36. **SPSS versión 13.0.1.** Chicago, Illinois, US: SPSS Inc.; 2004.
  37. **Ulrich G, Fürstenberg U.** Quantitative assessment of dynamic electroencephalogram (EEG) organization as a tool for subtyping depressive syndromes. Eur Psychiatry 1999;14:217-229.
  38. **Kirk ER.** Experimental design: procedures for the behavioral sciences. 2nd. ed. California, US: Brooks/Cole Publishing Company; 1982.
  39. **González-Hernández JA, Céspedes-García Y, Campbell K, Scherbaum WA, Bosch-Bayard J, Figueredo-Rodríguez P.** A pre-task resting condition neither "baseline" nor "zero". Neurosci Lett 2005;391:43-47.
  40. **Jiang ZY, Zheng LL.** Inter-and intra-hemispheric EEG coherence in patients with mild cognitive impairment at rest and during working memory task. J Zhejiang University Science B 2006;357-364.
  41. **Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R.** A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:377-384.
  42. **Barkley R, Edwards G, Laneri M, Fletcher K, Metevia L.** Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). J Abnorm Child Psychol 2001;29:541-546.
  43. **Radonovich KJ, Mostofsky SH.** Duration judgments in children with ADHD suggest deficient utilization of temporal information rather than general impairment in timing. Neuropsychol Dev Cogn C Child Neuropsychol 2004;10:162-172.
  44. **Toplak ME, Tannock R.** Time perception: modality and duration effects in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). J Abnorm Child Psychol 2005;33:639-654.