

J. Quintero¹
M. Navas¹
A. Fernández²
T. Ortiz²

Avances en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. ¿Qué nos aporta la neuroimagen?

¹ Servicio de Psiquiatría
Hospital Infanta Leonor
Madrid

² Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego
Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
Madrid

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno de la conducta fruto de la combinación de diferentes factores, entre los que se encuentran tanto factores ambientales como genéticos y biológicos. Su elevada prevalencia, el alto grado de desadaptación que produce en los niños afectados, así como la elevada comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, han despertado el interés científico sobre este trastorno. En especial, en los últimos años, su estudio mediante técnicas de neuroimagen ha aumentado considerablemente. Estudios de neuroimagen estructural y funcional sugieren que la patofisiología del TDAH estaría condicionada por una disfunción en las vías fronto-subcorticales así como por un desbalance en los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos.

Palabras clave:
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. TDAH. Neuroimagen.

Actas Esp Psiquiatr 2009;37(6):352-358

Advances in attention deficit hyperactivity disorder. What does neuroimaging provide us with?

In attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a multifactorial and clinically heterogeneous disorder that is the result of the combination of environmental, genetic and biological factors. Its high prevalence, added to the high level of maladaptation occurring in the children affected and the elevated comorbidity with other psychiatric disorders have led to new scientific interest in this disorder. Especially in recent years, there has been a considerable increase in its study using neuroimaging techniques. Structural

and functional imaging studies suggest that the ADHD pathophysiology would be conditioned by a dysfunction in the fronto-subcortical pathways, as well as imbalances in the dopaminergic and noradrenergic systems.

Key words:
Attention deficit hyperactivity disorder. ADHD. Neuroimagine.

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno de la conducta con una base neurobiológica. Se caracteriza por un desarrollo crónico e inapropiado en diferentes grados de inatención, impulsividad y de hiperactividad¹. El TDAH es el problema psiquiátrico más prevalente de cuantos afectan a los niños en edad escolar, con unas cifras de prevalencia estables a lo largo de diferentes razas y culturas que oscilan entre el 4 y 8%², siendo asimismo originario de graves disfunciones personales para el propio niño, pero también para la familia, la escuela y la sociedad.

Aunque no se conoce con exactitud cual es el sustrato neurobiológico del TDAH, existen dos hipótesis vigentes: 1) La primera o hipótesis frontoestriatal que postula la existencia de una disfunción en los circuitos frontoestriatales a partir de una serie de hallazgos, tanto anatómicos como funcionales, aportados por diferentes estudios de neuroimagen^{3,4}. 2) La segunda, alternativa, es la hipótesis cortical-posterior que demuestra la existencia de alteraciones en otras regiones corticales posteriores, de igual modo, tanto a nivel anatómico como funcional.

Es la primera hipótesis la que cuenta con más apoyo en la actualidad, considerándose el circuito frontoestriatal parte esencial del sustrato neurofisiológico de las funciones ejecutivas. Distintos estudios de neuroimagen muestran una disfunción frontoestriatal en el TDAH: estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) muestran una disminución en el metabolismo cerebral de la glucosa en el lóbulo frontal^{5,6}. Otros estudios realizados con to-

Correspondencia:
Javier Quintero
Servicio de Psiquiatría
Hospital Infanta Leonor
Gran Vía del Este, 80
28031 Madrid
Correo electrónico: fjquintero@salud.madrid.org

mografía por emisión de fotón único (SPECT) han encontrado, además, la existencia de una relación inversa entre el flujo sanguíneo cerebral en regiones frontales del hemisferio derecho y la gravedad de los síntomas conductuales⁷. En consistencia con estos estudios, los estudios neuropsicológicos, así como las teorías cognitivas vigentes, parecen estar de acuerdo en que el déficit cognitivo central de este trastorno consiste en una disfunción ejecutiva^{8,9}.

Integrando los distintos modelos teóricos, podríamos concluir que en el TDAH existen dificultades en tres componentes esenciales de las funciones ejecutivas que se han relacionado con el adecuado funcionamiento de la corteza prefrontal: la integración temporal, la memoria de trabajo y la inhibición^{10,11}. De estos tres procesos, el más estudiado ha sido el control inhibitorio, posiblemente por la influencia del modelo teórico de Barkley, quien considera que la característica primaria del TDAH consiste en un déficit en la inhibición conductual que generaría de forma secundaria un déficit en las funciones ejecutivas.

En algunos estudios de neuroimagen se empiezan a vislumbrar alteraciones en un circuito cortical posterior que parece involucrar, al menos, a la corteza temporal superior posterior y a la corteza parietal inferior, dando lugar a la hipótesis cortical posterior. Según el modelo atencional de Mirsky¹², ambas regiones estarían implicadas en la capacidad para focalizar la atención, es decir, para concentrar los recursos atencionales en una determinada tarea, al mismo tiempo que se ignora la estimulación distractora.

Como conclusión a estos dos modelos teóricos, es que el primero es capaz de explicar lo que ocurre a pacientes que padecen el subtipo inatento de TDAH, mientras que el segundo podría explicar mejor lo que les sucede a los pacientes diagnosticados del subtipo hiperactivo/impulsivo, o incluso a los que padecen el tipo combinado del mismo.

La evolución de la psiquiatría en el diagnóstico de los trastornos mentales cuenta en la actualidad con la utilización de técnicas de neuroimagen y aunque son todavía pocos los datos científicos que justifiquen dichas técnicas dentro de los protocolos de diagnóstico clínico, no cabe la menor duda que el uso de las mismas conseguirá en los próximos años un avance importante en el diagnóstico y conocimiento de muchos de los trastornos mentales, y en especial del TDAH, que permanecen, a día de hoy sin resolver, de manera que con los datos hoy disponibles, el diagnóstico del TDAH sigue siendo eminentemente clínico.

ESTUDIOS ESTRUCTURALES

Los primeros estudios estructurales descritos hacían referencia a una disminución del volumen cerebral global en los pacientes diagnosticados de TDAH^{13,14}, que posteriormente se ha visto que puede atribuirse al efecto del coeficiente intelectual (CI) de los sujetos a estudio. Siete

de 12 estudios¹³⁻²⁰ han demostrado que el volumen cerebral total en pacientes con TDAH (en torno a los 19 años de edad), en particular el hemisferio derecho, es entre un 3% y un 5% menor que en los controles. No hay ningún estudio que objetive un aumento significativo del volumen.

Más tarde, el enfoque de los nuevos trabajos que iban surgiendo se centró en el estudio de áreas cerebrales específicas que pudieran tener un correlato clínico-biológico con el TDAH. Las áreas cerebrales más relevantes se localizan en cerebelo, cuerpo caloso y ganglios basales.

Los primeros datos de estudios de cerebelo en pacientes diagnosticados de TDAH sugieren la existencia de una disminución del volumen de éste¹³. Estudios posteriores objetivaron que tras la corrección de la medida cerebelosa en relación al volumen cerebral total, no existían diferencias significativas entre el volumen total del cerebelo de pacientes con TDAH y aquel de los sujetos control. Sin embargo si encuentran disminuciones del volumen de los lóbulos inferoposteriores (VIII-X) del vérmix cerebeloso¹³. Estas alteraciones a nivel del vérmix sugieren la posible participación del cerebelo en los circuitos relacionados con los procesos atencionales. Así mismo, las anomalías encontradas en alguna de las estructuras que conforman el circuito formado por la corteza prefrontal, los ganglios basales y el cerebelo podrían dar lugar a una disfunción ejecutiva¹¹ (modelo de Barkley).

El cuerpo caloso se considera un elemento esencial en la transmisión de información interhemisférica vía sustancia blanca. Al aplicar la parcelación como método de estudio del cerebelo en pacientes diagnosticados de TDAH se detectan cambios morfométricos en la zona anterior y posterior del cuerpo caloso^{21,22}.

Existen estudios realizados mediante resonancia magnética (RM) de los núcleos caudados en sujetos con TDAH, que ofrecen distintas conclusiones. Los primeros trabajos objetivan una asimetría de ambos núcleos, de predominio derecho, que parece debida a una disminución del tamaño del núcleo caudado izquierdo²³, si bien en otros, lo que se describe es una disminución del núcleo caudado derecho⁴³.

La corteza prefrontal se puede subdividir en cinco subregiones: regiones prefrontales (orbital, dorsolateral y mesial), región premotora y regiones motoras.

Todos los estudios que midieron al menos una de las subregiones de la corteza prefrontal encontraron volúmenes disminuidos en pacientes diagnosticados de TDAH. Estos estudios^{4,13,15,17-20} identificaron un volumen prefrontal menor en áreas correspondientes a la corteza prefrontal dorsolateral de los hemisferios izquierdo y derecho. De igual manera, diversos estudios han encontrado disminu-

ciones significativas del volumen de los lóbulos temporales, parietales y occipitales^{4,24}.

ESTUDIOS FUNCIONALES

Existen estudios de neuroimagen, neuropsicológicos, neuroquímicos y genéticos que señalan las alteraciones en el circuito frontoestriatal como causa fundamental del TDAH^{3,22,25,26}. En concreto, las técnicas de neuroimagen funcional, han avanzado rápidamente desde hace un par de décadas ofreciendo y aportando luz en la neurobiología del TDAH y en los efectos que los distintos tratamientos producen en el cerebro de estos pacientes.

Actualmente, existen diversas técnicas que pueden considerarse de «neuroimagen funcional». Dentro de éstas, las que presentan una alta resolución espacial son: SPECT, PET y RM funcional (RMf). También hay que señalar otras técnicas que nos son útiles para saber en qué áreas aparece la actividad cerebral, como las derivadas de la electroencefalografía (EEG) y de los potenciales relacionados con acontecimientos discretos (PRAD). Para lograr un mejor conocimiento de como se organiza la actividad cerebral ante un determinado proceso cognitivo, se requiere una técnica de neuroimagen funcional que integre una alta resolución espacial con una alta resolución temporal. La combinación de la RM con la magnetoencefalografía (MEG) ofrece esta posibilidad, lo que la convierte en uno de los procedimientos más prometedores para el estudio de la función cognitiva²⁷.

Los estudios realizados con RMf se han centrado en el estudio de la activación cerebral en niños con TDAH ante tareas de inhibición que, como hemos comentado previamente, se ha propuesto como uno de los déficit primarios en el TDAH⁹. Estos estudios han encontrado una hipoactivación en la corteza prefrontal del hemisferio derecho^{28,44} y en el núcleo caudado²⁸. Según Casey et al.⁴⁴, dado que la mayor activación del núcleo caudado se observa tanto en la función de inhibición como en la condición de control, podría relacionarse con la ejecución de las respuestas conductuales, mientras que la activación de la corteza prefrontal, exclusiva de la condición de inhibición, sería específica de la habilidad para suprimir respuestas a estímulos salientes, aunque no relevantes.

Quizás, una de las mayores contribuciones que la RMf ha aportado al conocimiento del TDAH es el hallazgo de alteraciones en el cíngulo anterior. El cíngulo anterior, también denominado «división cognitiva» juega un papel crucial en la atención, cognición, control motor y toma de decisiones basadas en la recompensa²⁹. En un estudio centrado en esta región, donde se utilizó el test de Stroop como el paradigma de la activación cognitiva, Bush et al.³⁰ objetivaron que el cíngulo anterior era hipofuncionante en adultos diagnosticados de TDAH. De manera si-

milar, Rubia et al.³¹ encontraron también hipoactivación prefrontal mesial en el área del cíngulo anterior usando tareas *stop signal* y tareas motoras. Recientemente, Durs-ton et al.²⁵ usando tareas del tipo *go/no go* en niños, encontraron que se producía una activación en el cíngulo anterior de los voluntarios sanos, no siendo así en sujetos diagnosticados de TDAH.

Sin embargo, los estudios realizados con RMf no permiten discriminar en que momento del procesamiento cognitivo la activación cerebral de los niños con TDAH empieza a diferir de la de sus respectivos controles. Para este propósito podrían resultar más útiles técnicas con elevada resolución temporal como la MEG³².

Otros estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional, principalmente PET y SPECT, están generando un gran número de aportaciones en cuanto en dónde aparece la actividad en niños diagnosticados de TDAH. Gustafsson y sus colaboradores⁷, en un estudio realizado con SPECT, muestran la existencia de una distribución anormal del flujo sanguíneo cerebral en niños con TDAH. Además, estos autores encontraron una relación inversa entre el flujo sanguíneo cerebral regional en áreas frontales del hemisferio derecho y la gravedad de los síntomas conductuales. En adolescentes con TDAH, se ha evidenciado mediante PET, una disminución en el metabolismo cerebral regional de la glucosa en el lóbulo frontal, mientras que el metabolismo cerebral global no se ha visto alterado⁶. En estos estudios realizados por Zametkin et al.⁶, se informó así mismo de la existencia de diferencias no significativas al analizar los datos separados por género. Teniendo en cuenta estos hallazgos, sería más prudente concluir que estos datos sugieren simplemente la existencia de una disminución del metabolismo global en sujetos diagnosticados de TDAH, y que en futuros estudios, los efectos del género deberían tenerse en cuenta. Este punto de vista se correlaciona bien, con los hallazgos de Castellanos et al.¹⁶, que sugieren que aunque las niñas estudiadas, tenían en general un menor tamaño cerebral que sus pares masculinos, aquellas diagnosticadas de TDAH tenían un menor tamaño cerebral que sus controles del mismo género, sucediendo lo mismo con los sujetos varones. Se concluye, entonces, que el género, junto con otras variables, como la toma de tratamiento, deberían ser controladas, a pesar de que parece que el TDAH afecta al tamaño cerebral y a la funcionalidad de manera independiente.

Los PRAD aportan una información muy precisa sobre los cambios fisiológicos relacionados con una situación concreta, dado que su resolución temporal es del orden de milisegundos³³. Los estudios con PRAD en TDAH se han centrado en dos aspectos. En primer lugar, en la atención en función de la modalidad sensorial (visual o auditiva), utilizando tareas de ejecución continua. Y, en segundo lugar, en los procesos de inhibición, utilizando tareas *go/no go* y *stop signal*, al igual que los estudios con RMf²⁷.

Los estudios de atención objetivan una disminución en la amplitud de la negatividad del procesamiento (PN), del componente N2 frontal³⁴ y del componente P3b ante estímulos desviantes. Existen diferencias en cuanto a la amplitud de la onda PN y del componente N2 entre los niños con TDAH y los controles sanos. Estas diferencias aparecerían a los 6 años de edad para desaparecer 2 años más tarde, mientras que las diferencias en la amplitud del componente P3b serían evidentes a los 8 años de edad, lo que casa bien con la hipótesis de Rubia y sus colaboradores³⁵ que habla de un retraso en la maduración frontal de los niños con TDAH.

Los estudios sobre inhibición de respuesta, objetivan una disminución en la amplitud del componente N2 frontal³⁶, que parece ser el reflejo electrofisiológico del proceso de inhibición.

El TDAH ha sido objeto de estudio mediante técnicas electrofisiológicas como el EEG. El EEG ha sido utilizado en una gran cantidad de estudios a fin de diferenciar sujetos con TDAH de sujetos control según una revisión realizada por Hughes y John³⁷. Éstos concluyen que existiría un patrón consistente en un aumento de la actividad theta y una disminución de la actividad alfa. Este mismo patrón puede ser indicativo de otras enfermedades como la demencia, la esquizofrenia, el trastorno obsesivo-compulsivo, intoxicaciones por alcohol, trastornos del ánimo, entre otras. En la actualidad, su uso como herramienta diagnóstica en pacientes con TDAH es limitado, reduciéndose a descartar enfermedades comórbidas como la epilepsia que en un bajo porcentaje de casos podrían generar dudas diagnósticas.

Estudios con magnetoencefalografía

La MEG es una técnica no invasiva que permite registrar los campos magnéticos generados por el flujo de corriente eléctrica intracelular a través de las dendritas de las neuronas piramidales³⁸. La MEG ofrece una excelente resolución temporal, del orden de milisegundos, al mismo tiempo que una elevada resolución espacial³⁹. Por esta razón podría ser una técnica especialmente útil para ayudar a comprender cuales son los aspectos neurobiológicos esenciales del TDAH y, como consecuencia, cual es su déficit cognitivo primario.

La MEG es una buena herramienta para poder evaluar y crear imágenes funcionales de la actividad cerebral de este tipo de pacientes, lo que permitirá al psiquiatra integrar las aportaciones de la neuroimagen estructural con las que aporta la neuroimagen funcional, como es el caso de la MEG que integra dentro de la imagen estructural la imagen funcional. Este nuevo enfoque de estudio del cerebro dará lugar a concepciones del mismo diferentes a las que hoy en día manejamos, lo que nos llevará a entender nuestro cerebro desde un enfoque más temporal que estructural en el entendimiento de los trastornos mentales.

Existen muy pocos trabajos que estudien el funcionamiento cerebral de niños diagnosticados de TDAH desde la perspectiva de la MEG. En un estudio preliminar⁴⁰, se registró la actividad magnética cerebral durante la realización de una versión modificada del test de tarjetas de Wisconsin. Los resultados apuntan hacia la existencia de una menor activación de la corteza prefrontal dorsolateral como en el cíngulo anterior del hemisferio izquierdo durante los primeros 400 ms (excluyendo el procesamiento sensorial primario) tras la recepción de un *feedback* negativo⁴⁰. Se refleja, entonces una alteración en niños con TDAH a dos niveles. En primer lugar, se objetiva una hipoactivación en regiones prefrontales esenciales para un correcto funcionamiento ejecutivo²⁷. Cabe resaltar, la hipoactivación observada en la corteza cingular anterior, estructura que como hemos señalado previamente se encuentra involucrada en la asignación de recursos atencionales. También se objetiva una alteración a nivel de áreas temporales, mostrando las diferencias entre los niños controles y los diagnosticados de TDAH en fases tempranas del procesamiento cognitivo, es decir, durante los primeros 400 ms.

En un trabajo reciente Tannock et al.⁴¹, ponen de manifiesto las diferencias observadas en adultos diagnosticados de TDAH, en relación a sus pares controles en el procesamiento básico somatosensorial medido con MEG. Examinaron los patrones de los ritmos corticales de la corteza somatosensorial primaria (S1) y secundaria (S2) en respuesta a la estimulación del nervio mediano, en nueve adultos diagnosticados de TDAH y 10 controles sanos. Se midieron los cambios en fuerza, sincronismo y frecuencia de los ritmos corticales. Como conclusión al estudio se encontró que existe una alteración en el procesamiento somatosensorial en adultos con TDAH, que podría ser en parte, la explicación del porqué estos individuos puntúan bajo en tareas que requieren un *feedback* somatosensorial especialmente cuando estas tareas requieren que la información táctil sea integrada en áreas superiores del procesamiento.

Nuestro grupo está realizando varios proyectos en TDAH y MEG. En uno recientemente publicado⁴² y trabajando sobre modelos de complejidad cerebral de *Lempel-Ziv*, encontramos diferencias significativas entre los casos y los controles centradas en las regiones anteriores del cerebro. El modelo en ese trabajo propuesto alcanzó una sensibilidad del 93% y una especificidad del 79%, encontrando además una fuerte correlación con la edad, de manera que a más edad, más fiablemente se comportaba el modelo para diferenciar los pacientes con TDAH de los controles, alcanzando la especificidad del 100% en niños mayores de 9 años, lo que apoya otras investigaciones que encuentran en una alteración del neurodesarrollo, la base etiopatogénica del TDAH, o lo que es lo mismo en un retraso en la maduración⁴¹. En la figura 1 se muestran los promedios de complejidad en los 148 canales (escala de

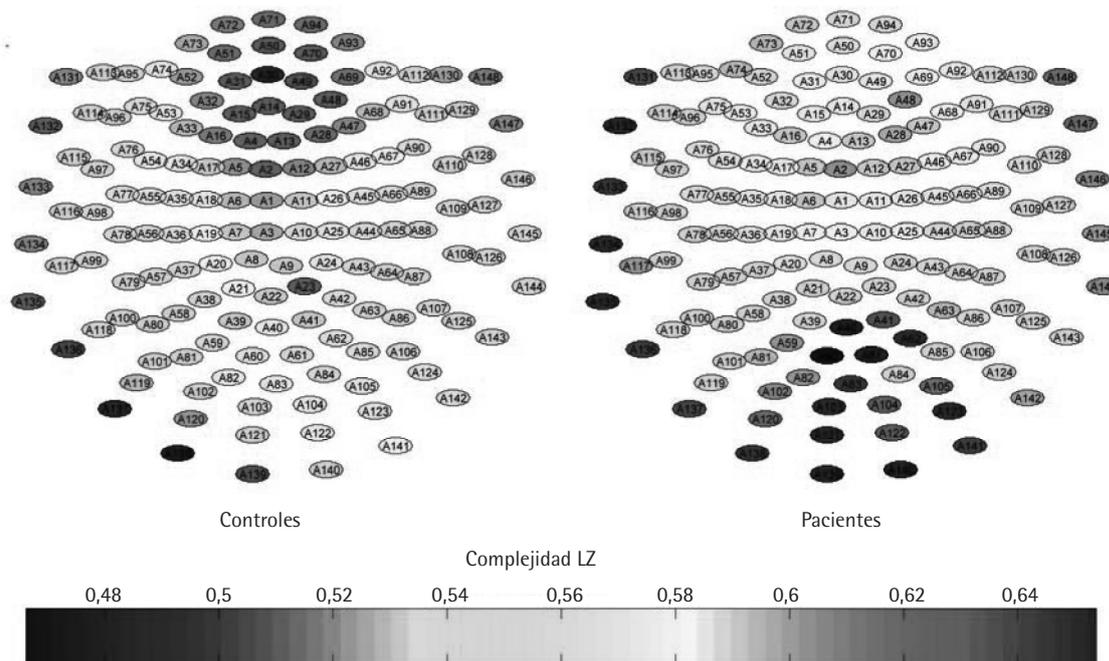


Figura 1 | *Análisis de la complejidad. MEG.*

colores) observándose un aumento significativo de la complejidad LZ en toda la zona anterior-central para el grupo de los controles comparado con los hiperactivos.

CONCLUSIONES

En los avances en el conocimiento del TDAH en la última década han supuesto un notable cambio en la percepción de la etiopatogenia del TDAH. En este sentido las técnicas de neuroimagen abren una vía no sólo de conocimiento y mejor comprensión del trastorno, sino que vislumbran una ventana de posibilidades para que en un futuro se puedan encontrar aplicabilidad diagnóstica a alguna de estas técnicas, a pesar de que con los datos de los que hoy disponemos, esto sólo encaja dentro de los conceptos futuribles y debemos recalcar que el diagnóstico actual del TDAH es eminentemente clínico.

En este sentido la MEG se está posicionando, para en un futuro próximo ser una técnica que nos ayude a entender mucho mejor cual es la participación específica y diferenciada de nuestro cerebro tanto en los procesos cognitivos como en los trastornos mentales en general y en el TDAH en particular, bien sea desde un enfoque temporal de los mismos, o bien desde un proceso distribuido de la actividad cerebral, tal y como propone la neurociencia actual o bien en una conjunción de ambos procesos⁴³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366(9481):237-48.
2. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Attention deficit disorders. In: Kaplan and Sadock's Synopsis of psychiatry (7th ed.) (pp. 1063-8). Baltimore MD: Williams and Willkins, 1994.
3. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin pediatri (Phila)* 1997;36(7):381-93.
4. Castellanos FX. Anatomic magnetic resonance imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dialogues Clin Neuroscience* 2002;4:444-8.
5. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990;323(20):1361-6.
6. Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA, King AC, Semple WE, Rumsey J, et al. Brain metabolism in teenagers with attention-deficit disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(5):333-40.
7. Gustafsson P, Thernlund G, Ryding E, Rosén I, Cederblad M. Associations between cerebral blood flow measured by single photon emission computed tomography (SPECT), electroencephalogram (EEG), behaviour symptoms, cognition and neurological soft signs in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADAH). *Acta Paediatr* 2000; 89:830-5.
8. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J child Psychol Psychiatr* 1996; 37(1):51-87.

9. Barkley R. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unified theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997;121:65-94.
10. Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol* 2002;31:373-85.
11. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex «frontal lobe» tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol* 2000;41(1):49-100.
12. Mirsky AF. Disorders of attention: a neuropsychological perspective. En: GR Lion, NA Krasnegor (eds.). *Attention, memory and executive functions*. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Co, 1996.
13. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;607-16.
14. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, et al. Cerebellum in attention deficit hyperactivity disorder: A morphometric RM study. *Neurol* 1998;50:1087-93.
15. Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with ADHD. *Arc Gen Psych* 2001;58:289-95.
16. Castellanos FX, Lee PP, Sharp N, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with ADHD. *JAMA* 2002;288:1740-8.
17. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingrad R, Renshaw PF, Kennedy D, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having ADHD with normal controls. *Neurology* 1997;48:589-601.
18. Kates WR, Frederikse M, Mostofsky SH, Folley BS, Cooper K, Mazur-Hopkins P, et al. MRI parcellation of the frontal lobe in boys with ADHD or Tourette syndrome. *Psyc Res* 2002;116:63-81.
19. Mostofsky S, Cooper K, Kates W, Denckla MB, Kaufmann WE. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with ADHD. *Biol Psych* 2002;52:785-94.
20. Hill DE, Yeo RA, Campbell RA. Magnetic resonance imaging correlates of ADHD in children. *Neuropsychology* 2003;17:496-506.
21. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D. Corpus callosum morphology in attention deficit hyperactivity disorder: morphometric analysis of RM. *J Learning Disabilities* 1991; 24:141-6.
22. Giedd JN, Castellanos FX, Casey BJ, Kozuch P, King AC, Hamburger SD, et al. Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:665-9.
23. Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Eliopoulos D. Attention deficit hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol* 1993;8:339-47.
24. Durston S, Hulshoff HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, et al. Magnetic resonance imaging of boys with ADHD and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Psych* 2004;43:332-40.
25. Durston A. A review of the biological bases of ADHD. What have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003;9:184-95.
26. Ernst M, Kimes AS, London ED, Matochik JA, Eldreth D, Tata S, et al. Neural substrates of decision making in adults with ADHD. *Am J Psyc* 2003;160:1061-70.
27. Capilla-González A, Fernández-González S, Campo P, Maestu F, Fernández-Lucas A, Mulas F, et al. La magnetoencefalografía en los trastornos cognitivos del lóbulo frontal. *Rev Neurol* 2004;39(2):183-8.
28. Teicher MH, Anderson CM, Polcari A, Glod CA, Maas LC, Renshaw PF. Functional deficits in children with attention deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nat Med* 2000;6:470-4.
29. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Science* 2000;4:215-22.
30. Bush JA, Frazier SL, Rauch LJ, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in ADHD revealed by fMRI and the counting Stroop. *Biol Psychiatry* 1999;45:1542-52.
31. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, et al. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry* 1999;156:891-6.
32. Maestu F, Quesney F, Ortiz T, Fernandez A, Amo C, Campo P, et al. Cognición y redes neurales: una nueva perspectiva desde la neuroimagen funcional. *Rev Neurol* 2003;37(10):962-6.
33. Carretié L. *Psicofisiología*. Madrid: Pirámide, 2001.
34. Satterfield JH, Schell AM, Nicholas T. Preferential neural processing of attended stimuli in ADHD disorder and normal boys. *Psychophysiology* 1994;31:1-10.
35. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, et al. Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neurosc Biobehav Rev* 2000;24:13-9.
36. Johnstone SJ, Barry RJ. Auditory event-related potentials to a two-tone discrimination paradigm in ADHD. *Psychiatry Res* 1996; 64:179-92
37. Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:190-208.
38. Ortiz T, Fernandez A, Maestu F, Amo C, Sequeira C. *Magnetoencefalografía*. Madrid: Longares, 2001.
39. Maestu F, Fernández A, Simos PG, Gil-Gregorio P, Amo C, Rodríguez R, et al. Spatio-temporal patterns of brain magnetic activity during a memory task in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2001;12(18):3917-22.
40. Capilla A, Etchepareborda MC, Fernández-González S, Mulas F, Campo P, Maestu F, et al. Sustrato neurofuncional de la rigidez cognitiva en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad: resultados preliminares. *Rev Neurol*. 2004;38(Supl. 1):S145-8.
41. Dockstader C, Gaetz W, Cheyne D, Wang F, Castellanos FX, Tannock R. MEG event-related desynchronization and synchronization deficits during basic somatosensory proces-

- sing in individuals with ADHD. *Behav Brain Funct* 2008;4:8.
42. Fernández A, Quintero J, Hornero R, Zuluaga P, Navas M, Gómez C, et al. Complexity Analysis of Spontaneous Brain Activity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnostic Implications. *Biol Psychiatry* 2009;65(7):571-7.
43. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;4;104(49):19649-54.
44. Ortiz T. *Neuroimagen en psiquiatría*. Barcelona: Editorial Ars Médica, 2003. (pp. 81-86).
45. Castellanos FX, Giedd JN, Eckburg P, Marsh WL, Vaituzis AC, Kayser D, et al. Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:1791-6.
46. Casey BJ, Castellanos FX, Giedd, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, et al. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:374-83.