

MODELOS ANIMALES DEL TRASTORNO POR DÉFICIT ATENCIONAL CON HIPERACTIVIDAD

Cecilia Reyna¹

Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba

Resumen

En los últimos años, esfuerzos en común de distintas disciplinas han intentado responder a las numerosas preguntas que los investigadores se han planteado conforme avanza el conocimiento sobre el ADHD. Los modelos animales han sido utilizados para avanzar en el conocimiento de aspectos patofisiológicos y terapéuticos del ADHD. Dichos modelos, no sólo deben imitar los déficits conductuales presentes en dicho trastorno, sino que deben ajustarse a su racionalidad teórica (patofisiología y terapéutica conocida del ADHD), y poder predecir aspectos desconocidos del mismo (génesis, neurobiología o terapias nuevas). En el presente trabajo se realiza un recorrido por los distintos modelos animales de ADHD: Modelos genéticos, Animales expuestos a neurotoxinas y Otros modelos, considerándose las posibilidades que brinda cada uno de ellos, como así también sus limitaciones.

Palabras clave

Trastorno por déficit atencional con hiperactividad, modelos animales

*“The attention deficit in ADHD is in the manner in which these children attend,
not whether they attend or not”.*

Johansen, Aase, Meyer y Sagvolden (2002)

Introducción

En 1902 la ciencia médica documentó por primera vez la existencia de niños que evidenciaban inatención, impulsividad e hiperactividad. Desde ese momento, se le han dado numerosos nombres al trastorno, incluyendo: Disfunción Cerebral Mínima, Reacción Hipercinética de la Niñez y Trastorno por Déficit de Atención con o sin Hiperactividad (CHADD, 2001). De acuerdo al sistema de clasificación propuesto por la *American*

¹ Contacto: Laboratorio de Psicología Cognitiva, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba, Enfermera Gordillo esq. Enrique Barros, Ciudad Universitaria, (5000) Córdoba, Argentina. cereyna@psyche.unc.edu.ar

Psychiatric Association (APA, 2001), el trastorno es llamado Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH, o ADHD, por sus siglas en inglés).

A pesar de que los criterios diagnósticos oficiales señalan que el inicio de los síntomas debe ocurrir antes de los siete años, hay investigadores que argumentan que los criterios deben ser ampliados para incluir el inicio en cualquier momento durante la niñez. Acorde al DSM-IV-TR (APA, 2001) algunos síntomas comunes del ADHD incluyen: dificultad para prestar atención a los detalles o cometer errores por descuido, dificultad para sostener la atención, aparente no escucha, dificultad para seguir instrucciones, para organizar, evitación o disgusto por las tareas que requieren esfuerzo mental sostenido, pérdida de cosas, fácil distracción, jugueteo con las manos o pies, dificultad para permanecer sentado, correteo excesivo, dificultad para involucrarse calladamente en las actividades, habla excesiva, actuación como por impulso de un motor, respuesta abrupta antes que se completen las preguntas, interrupción en la tarea de otros, y dificultad para esperar turnos. Según la APA (2001), entre el 3 y el 5 % de los niños en edad escolar tienen ADHD, dicho índice varía según los criterios utilizados. El trastorno es más frecuente en varones que en mujeres, tanto en muestra comunitaria (3:1) como en clínica (9:1) (Amador, Forns & Martorell, 2001). La evidencia disponible con respecto al género, sugiere una similitud básica entre hombres y mujeres con respecto a la expresión cualitativa del desorden, sin embargo, cuantitativamente, las mujeres con ADHD pueden, en general, mostrar menos conductas hiperactivas e impulsivas. No obstante, diversas investigaciones sugieren mayor déficit intelectual, de aprendizaje y lenguaje en mujeres con ADHD. Asimismo, se señala que los hombres exhiben una mayor proporción de dificultades en cuanto al aspecto social, tales como agresión, conductas opositoras y síntomas de desórdenes de conducta. Cabe señalar que hoy, la evidencia que se dispone, es insuficiente para realizar conclusiones con respecto al género (Conners & Erhardt, 1998).

Si bien son numerosas las investigaciones que se han realizado teniendo en cuenta diversos aspectos, tales como edad, sexo, tratamientos, influencia genética y otros, se ha prestado escasa atención al impacto de factores contextuales, tales como la cultura, el status socioeconómico y la etnicidad, sobre la expresión, curso y respuesta al tratamiento del ADHD. Algunos estudios realizados considerando el aspecto cultural, señalan que los rasgos conductuales comprometidos en el ADHD se observan en diversas culturas, aunque varían las proporciones de prevalencia (Conners & Erhardt, 1998).

La prevalencia se mantiene más o menos constante a lo largo del desarrollo, aunque a medida que los niños maduran, los síntomas tienden a ser menos distinguidos y se atenúan conforme se alcanza la adolescencia y la madurez (Amador *et al.*, 2001). Este trastorno puede causar una vida de frustraciones y dolor emocional con complicaciones tales como: bajo rendimiento académico, problemas en el trabajo, dificultades en la interacción con otras personas, baja autoestima, y desarrollo de desórdenes comórbidos (desorden de conducta, síndrome de Tourette, trastorno de ansiedad, trastorno de estado de ánimo, trastorno negativista desafiante, trastorno de abuso de sustancias) (Millstein, Wilens, Bierderman & Spencer, 1998).

En los últimos años, esfuerzos en común de distintas disciplinas han intentado responder a las numerosas preguntas que los investigadores se han planteado conforme avanza el conocimiento sobre este trastorno. Aún así, los interrogantes principales acerca de su origen, evolución y tratamiento siguen siendo constantemente debatidos.

Por décadas, la investigación básica ha sido soportada por modelos animales representando componentes específicos de la condición clínica, siendo utilizados para avanzar en el conocimiento de los aspectos patofisiológicos y terapéuticos de determinados trastornos (Davids, Zhang, Tarazi & Badessarini, 2003). Investigación básica, es aquella que se realiza principalmente para conocer los fundamentos de los fenómenos sin atender a aplicaciones particulares. El organismo, enfermedad, o comportamiento que se intenta modelar, siempre es diferente al fenómeno en cuestión, aunque las variaciones sean ínfimas. Es por eso que un modelo animal nunca puede ser exactamente igual a la condición que se intenta modelar. Al desarrollar y evaluar un modelo animal, es crítico considerar la condición patológica a modelar, porque es ésta la que determina los criterios que el modelo debe satisfacer.

El uso de modelos animales, más específicamente de ADHD, tiene algunas ventajas en relación a los estudios con humanos. Por ejemplo, el nivel socioeconómico, la conducta de los padres, y el ambiente escolar, son muchas veces confundidos en los estudios en humanos. Además, el desarrollo de los sujetos en estudios longitudinales en humanos no puede realizarse rápidamente, por lo cual tales estudios avanzan poco a poco (Paule *et al.*, 2000). Sumado a ello, cabe recordar que en los estudios correlacionales, el establecimiento de relaciones causales es imposible y tales relaciones son importantes en la investigación de diversos aspectos del ADHD. En los estudios con animales, al estar controladas más

variables intervinientes, suele ser más fácil interpretar los datos que en un caso clínico. Los grupos pueden ser genéticamente más homogéneos, y el control ambiental es más simple (Sagvolden & Berger, 1996; Berger & Sagvolden, 1998). En estos modelos es posible establecer relaciones causales, se permiten más manipulaciones invasivas para investigar alteraciones neuroquímicas o neuropatológicas y se pueden realizar evaluaciones de tratamientos farmacológicos e intervenciones conductuales (Paule *et al.*, 2000).

Considerando la importancia del uso de modelos animales en investigación de diversos desórdenes mentales y conductuales, este trabajo se propone revisar los principales modelos animales de ADHD, tanto genéticos como comportamentales, considerando a su vez, la validez de su uso.

A continuación se exponen los criterios de validez para el uso de modelos animales, específicamente en relación al ADHD. Luego se presentan los diversos modelos animales de ADHD, describiéndose en profundidad las características del modelo más utilizado: SHR (ratas espontáneamente hipertensas).

Modelos animales de ADHD

Un modelo es un compromiso experimental, una preparación simplificada creada para comprender un fenómeno mucho más complejo. Uno de los problemas que se plantean, aún en patologías que son por cierto mucho más modelables que las enfermedades mentales (por ej. Hipertensión o Diabetes), es que comportamientos similares en varias especies pueden existir por diferentes razones, y en consecuencia, tener diferentes significados. Aún cuando haya un marcado paralelismo entre el modelo y la condición humana, el modelo puede ser sólo isomórfico, lo que significa, que la causa de esa condición en el animal puede ser totalmente diferente de la causa en el ser humano.

Para Geyer y Markou (1995), cuatro son los propósitos que se persiguen al desarrollar un modelo animal para un desorden psiquiátrico. En un extremo, se puede intentar desarrollar un modelo animal que imite un desorden psiquiátrico en su totalidad. Para eso, se deben establecer homologías entre el comportamiento que está siendo afectado en el animal y el síndrome que está siendo modelado. Esto se logra identificando y enumerando los síntomas que son característicos del síndrome, y luego determinando la capacidad de la preparación experimental para inducir cambios homólogos en el comportamiento del animal. Una de las principales dificultades a la hora de defender un modelo de estas

características, es la subjetividad con que generalmente se definen los síntomas de las enfermedades mentales. En el otro extremo, un propósito más limitado es proveer una manera de estudiar sistemáticamente los efectos de potenciales agentes terapéuticos. En este caso, se entiende que él o los comportamientos del modelo reflejan la eficacia de agentes terapéuticos y permiten el desarrollo de nuevas farmacoterapias. Debido a que el propósito explícito de este tipo de modelos es predecir la eficacia de tratamientos, el principio que guía a este acercamiento ha sido denominado “isomorfismo farmacológico”. Una limitación propia de estos modelos es su incapacidad para identificar nuevos tratamientos.

Otros tipos de modelos se basan solamente en la imitación de signos específicos o síntomas asociados con condiciones psicopatológicas, más que en la imitación del síndrome completo. El comportamiento particular en cuestión, puede o no ser patognómico, o aún ser sintomático del desorden, pero debe ser definido objetivamente y confiablemente observado. Una de las ventajas de limitar los propósitos de un modelo animal, es que se incrementa su validación a través de las distintas especies. El objetivo estrecho de estos acercamientos, tiene también como ventaja el hecho de posibilitar estudios dirigidos a los substratos neurobiológicos de dichos comportamientos (Geyer & Markou, 1995).

Por último, otro acercamiento en el desarrollo de modelos animales, se basa en constructos psicológicos más teóricos, que se presume estarían afectados por el desorden psiquiátrico. Tal identificación de lo que ha sido denominado procesos psicológicos, o dimensiones comportamentales, involucra la definición de constructos hipotéticos y el posterior establecimiento de definiciones operacionales acordes a las pruebas experimentales que validarán a dicho modelo. Estos modelos son fructuosos cuando se llevan adelante experimentos relacionados conceptualmente tanto en los modelos animales como en la población clínica (Geyer & Markou, 1995). De hecho, muchos investigadores han destacado la importancia de llevar adelante estudios paralelos (en humanos y animales) de los constructos, procesos o dimensiones teóricamente homólogos para determinar la similitud del modelo con el fenómeno humano.

En referencia al ADHD, Sagvolden (2000) y Davids et al. (2003), señalan que un modelo adecuado de ADHD debería:

- a- Imitar los déficits conductuales fundamentales encontrados en pacientes con ADHD (validez aparente).

- b- Ajustarse a una racionalidad teórica, tal como la patofisiología propuesta o terapéutica conocida del ADHD (validez de constructo).
- c- Predecir aspectos desconocidos (o parcialmente conocidos) del ADHD, como génesis, neurobiología o terapias nuevas (validez predictiva).

En función de los diferentes criterios, se pueden hacer varias clasificaciones de los modelos animales. A los fines de simplificar la tarea de revisión y lectura, se considerará la clasificación propuesta por Davids et al. (2003), quienes señalan que los principales modelos se pueden clasificar en: Modelos genéticos, Animales expuestos a neurotoxinas y Otros modelos.

Modelos genéticos

Rata espontáneamente hipertensa (SHR)

A comienzos de la década del 60, la SHR fue desarrollada en Japón, son ratas pertenecientes a la cepa Wistar-Kioto, y muestran altos niveles de presión sanguínea. La gran mayoría de los trabajos examinando el uso de la SHR como un modelo de ADHD ha sido llevada a cabo por el grupo de Sagvolden, en la Universidad de Oslo, estableciendo que es uno de los modelos más extensamente utilizados.

Las ratas SHR muestran varios rasgos característicos de ADHD (Sagvolden, 2000), los cuales incluyen hiperactividad motora en un ambiente novel, cantidad excesiva de respuestas en un programa de extinción de intervalo fijo y dificultad en la realización de tareas operantes. Esas anormalidades conductuales corresponden a los rasgos clínicos de hiperactividad, impulsividad y dificultad de aprendizaje, respectivamente. Similar a los pacientes con ADHD, la SHR es más sensible a un reforzador conductual inmediato y menos a uno retardado (con demora) que ratas controles que no son hipertensas (Sagvolden, Aase, Zeiner & Berger, 1998; Sagvolden, Pettersen & Larsen, 1993), lo cual apoya la validez aparente, ya que los niños con ADHD generalmente eligen una recompensa pequeña pero inmediata en lugar de una mayor pero con demora.

Las anormalidades conductuales y cognitivas de la SHR responden a los estimulantes, como las d-anfetaminas y el d,1-metilfenidato, sumando a la validez de constructo. Similar a los efectos clínicos en ADHD, los estimulantes debilitan la influencia de los reforzadores inmediatos sobre la conducta y fortalecen la de los reforzadores con demora, siendo

siempre esos efectos, menos pronunciados en SHR que en ratas no hipertensas (Sagvolden, 2000).

Las SHR muestran una alteración de la función dopaminérgica en áreas terminales del sistema dopaminérgico mesocortical, mesolímbico y nigroestriado. Esto altera los procesos de reforzamiento y extinción, a nivel conductual, aumenta el déficit de atención sostenida, la hiperactividad y la impulsividad. Etiológicamente, la disfunción dopaminérgica, puede ser determinada genéticamente; pero también factores no genéticos, como el uso de drogas de abuso y toxinas ambientales pueden contribuir a la diferenciación regional encontrada en el ADHD (Johansen et al., 2002; Russell, Villiers, Sagvolden, Lamm & Taljaard, 1995;).

Los problemas conductuales de varones y mujeres con ADHD son distintos. La dificultad principal en la mujer, parece ser el déficit atencional sin hiperactividad, según el DSM-IV (APA, 2001), TDAH tipo con predominio del déficit de atención; mientras que la deficiencia en varones, parece estar asociada con sobreactividad e impulsividad, según el DSM-IV (APA, 2001), TDAH tipo con predominio hiperactivo-impulsivo. Las ratas hembras SHR son frecuentemente más activas que los machos. Esta diferencia se presenta en el período de la infancia. Por otra parte, las ratas hembras tienen severas dificultades en la discriminación temporal en relación a ratas macho SHR y ratas de ambos sexos con hipertensión normal (Berger & Sagvolden, 1998; Sagvolden & Berger, 1996).

Ratones knockout para el transportador dopaminérgico (DAT-KO)

Diversas investigaciones apoyan la hipótesis de que a una activación conductual inducida por estimulantes subyace un aumento de transmisión dopaminérgica. Los ratones DAT-KO carecen del funcionamiento del transportador dopaminérgico y muestran una gran hiperactividad espontánea en relación a los ratones silvestres, tanto durante el ciclo de luz, como durante el período de oscuridad (Davids et al., 2003). Estos ratones muestran anomalías que no están presentes en el ADHD, como retardo en el crecimiento y muerte prematura, lo cual resta validez de constructo.

Ratones Coloboma

Los ratones de la cepa Coloboma tienen severas dismorfologías oftalmológicas, volviéndolos, esto, ciegos. Estos ratones son extremadamente hiperactivos en pruebas de

campo abierto y tardan en ejecutar ciertas tareas como sostener una barra. Muestran una prominente conducta estereotipada de movimientos de la cabeza. La mutación resulta de un cambio en el gen SNAP-25. A pesar de que se investigó el gen análogo en humanos, más específicamente en cinco familias en las cuales se sospechaba una dificultad genética para el ADHD, no hay una significativa articulación entre el locus del gen SNAP-25 en ratones y en humanos (Paule et al., 2000).

Ratas Naples altamente excitables

Estas ratas son otro modelo animal genético de ADHD, donde está involucrado un excesivo funcionamiento dopaminérgico en las áreas límbicas y corticales del cerebro anterior. Son hiperexcitables y muestran déficits en tareas que requieren atención visoespacial (Davids et al., 2003).

Ratones sin cuerpo calloso

Estos ratones carecen totalmente de cuerpo calloso, presentando rasgos conductuales semejantes al ADHD. La hiperactividad en este modelo está relacionada a la dominancia funcional del hemisferio derecho, que puede ser exagerada por la pérdida de las conexiones que se dan a través del cuerpo calloso (Davids, 2003). En pacientes con ADHD, se sugiere que hay una disfunción específica del hemisferio derecho (Denckla, 2003), aunque no hay evidencia de una malformación del cuerpo calloso.

Animales expuestos a neurotoxinas

Ratas jóvenes con lesión cerebral neonatal con 6-hidroxidopamina

Como secuela del tratamiento con 6-hidroxidopamina, las ratas manifiestan una hiperactividad locomotora, cuya duración está relacionada con la extensión o disminución de dopamina en el cerebro y con la edad en el momento del tratamiento. Estas ratas muestran algunos rasgos del ADHD. Las anfetaminas y el metilfenidato disminuyen la hiperlocomoción tanto en estas ratas como en humanos con ADHD (Kostrzewa, Brus, Kalbfleisch, Perry & Fuller, 1994).

Ratas con hipoxia neonatal

En ratas, la hipoxia cerebral se produce por inmersión durante 25 minutos en un espacio con 100% de nitrógeno, en las 30 hs. posteriores al nacimiento, lo cual produce anormalidades conductuales con algunas similitudes con el ADHD, déficits de aprendizaje y memoria (Davids et al., 2003).

Ratas con desarrollo cerebelar sorprendente

Lesiones del cerebelo o exposición a toxinas durante los días postnatales 1-4, producen severos cambios en la morfología del cerebelo, con ataxia, temblor, y generalmente, actividad reducida, con una pobre coordinación de movimientos, como también algunos déficits en el aprendizaje y la memoria (Davids et al., 2003). Cabe señalar que en pacientes con ADHD, aparentemente, y según la literatura revisada, no hay un daño del cerebelo implicado.

Animales expuestos a toxinas ambientales

La exposición a toxinas ambientales como el plomo y el PCB, puede contribuir a casos ocasionales de ADHD. Los ratones expuestos crónicamente a plomo desde el nacimiento muestran un incremento marcado en la actividad motora espontánea, que puede ser disminuida con el tratamiento de anfetaminas y metilfenidato (Davids et al., 2003).

Ratas con daño hipocampal por rayos X

Los rayos X en el hipocampo en ratas infantiles dan lugar en la adultez, a conductas características del ADHD, sin embargo, dicho tratamiento produce graves déficits en el aprendizaje, lo cual limita la utilidad de este modelo (Paule et al., 2000).

Otros modelos

Ratas macho hiposexuales

Un alto porcentaje de ratas que fallan en la cópula con hembras, en un ambiente estándar son hiperactivas, además muestran impulsividad en pruebas de campo abierto, disminución de la hiperactividad en respuesta a anfetaminas, y una capacidad disminuida para ignorar información irrelevante en pruebas de evitación condicionada (Kohlert & Bloch, 1993).

Animales seleccionados de una población general

Utilizando una prueba de tiempo de reacción serial de cinco elecciones (5-CSRTT), aparentemente, ratas de la cepa Wistar, tienden a mostrar déficits atencionales e impulsividad. El paradigma subyacente al test, se parece a los métodos usados para evaluar vigilancia y atención sostenida en humanos, y requiere que los animales discriminen un estímulo visual presentado aleatoriamente en uno de 5 lugares, y respondan adecuadamente con un nose-poke (olfateo) para recibir recompensa (Puumala, Ruotsalainen, Jakala, Koivisto, Riekkinen & Sirvio, 1996). Un aspecto a resaltar de este modelo es que se centra en la atención sostenida, que es raramente evaluada en otros modelos.

Conclusiones

Modelar un trastorno del desarrollo es una tarea difícil, casi imposible. Sin embargo, los numerosos acercamientos demuestran, en parte, cumplir con ciertos requisitos de validez, lo que hace plausible su utilización, y valida las conclusiones que de ellos se extraen.

Si una conclusión ha de extraerse de esta revisión, es que no existe “un” modelo animal para el ADHD, y que los distintos modelos aportan solo “piezas” a un rompecabezas que muy lejos está de verse terminado. Tres aspectos han de tenerse en cuenta a la hora de intentar imitar, a través de un modelo, una condición patológica como el ADHD: imitar los déficits conductuales, ajustarse a su racionalidad teórica, y que se puedan predecir aspectos desconocidos. Cabe señalar la importancia del desarrollo de modelos animales para comprender no sólo la etiopatogenia del ADHD, sino también para evaluar diferentes tipos de tratamientos.

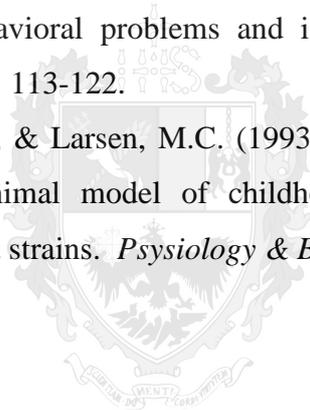
Si bien estas consideraciones representan sólo acercamientos a un fenómeno que de por sí es mucho más complejo, no resultan inapropiadas si la concepción de los organismos vivos resulta de la sumatoria de componentes genéticos, de ajustes internos permanentes, y de un medio que facilita o inhibe el desarrollo de determinados comportamientos.

Referencias

- Amador, J.A., Forns, M., & Martorel, B. (2001). Características del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Anuario de Psicología*, 32(4), 5-21.
- American Psychiatric Association (APA) (2001). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-IV TR*. Barcelona: Masson.

- Berger, D.F., & Sagvolden, T. (1998). Sex differences in operant discrimination behavior in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research, 94*, 73-82.
- CHAAD (Children and Adults with Attention Deficit Disorder) (2001). El trastorno llamado TDA/H. Recuperado en Septiembre de 2004 de <http://www.help4adhd.org>.
- Conners, C.K., & Erhardt, D. (1998). Attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Clinical formulation and treatment. En A.S. Bellack, & M. Hersen (Eds), *Comprehensive clinical psychology*. New York: Elsevier Science.
- Davids, E., Zhang, K., Tarazi, F., & Baldessarini, R.J. (2003). Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Brain Research Reviews, 42*, 1-21.
- Denckla, M.B. (2003). ADHD: Topic update. *Brain & Development, 25*, 383-389.
- Geyer, M.A., & Markou, A. (1995). Animal models of psychiatric disorders. En F.E. Boal, & B.J. Kupfer (Eds.), *Psychopharmacology: The fourth generation of progress* (pp. 787-797). New York: Raven Press, Ltd.
- Johansen, E.B., Aase, H., Meyer, A., & Sagvolden, T. (2002). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) behaviour explained by dysfunctioning reinforcement and extinction processes. *Behavioural Brain Research, 130*, 27-45.
- Kohlert, J.G., & Bloch, G.J. (1993). A rat model for attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychology & Behavior, 53*, 1215-1218.
- Kostrezewa, R.M., Brus, R., Kalbfleisch, J.H., Perry, K.W., & Fuller, R.W. (1994). Proposed animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Research Bulletin, 34*, 161-167.
- Millstein, R.B., Wilens, T.E., Bierderman, J.E., & Spencer, T.J. (1998). Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders, 2*, 159-166.
- Paule, M.G., Rowland, A.S., Ferguson, S.A., Chelonis, J.J., Tannock, R., Swanson, J.M., & Castellanos, F.X. (2000). Attention deficit/hyperactivity disorder: characteristics, interventions, and models. *Neurotoxicology and Teratology, 22*, 631-651.
- Puumala, T., Ruotsalainen, S., Jakala, P., Koivisto, E., Riekkinen, P., & Sirvio, J. (1996). Behavioral and pharmacological studies on the validation of a new animal model for attention deficit hyperactivity disorder. *Neurobiology of learning and memory, 66*, 198-211.

- Russell, V., de Villiers, A., Sagvolden, T., Lamm, M., & Taljaard, J. (1995). Altered dopaminergic function in the prefrontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen of an animal model of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder- the spontaneously hypertensive rat. *Brain Research*, 676, 343-351.
- Sagvolden, T. (2000). Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 31-39.
- Sagvolden, T., Aase, H., Zeiner, P., & Berger, D. (1998). Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research*, 94, 61-71.
- Sagvolden, T., & Berger, D.F. (1996). An animal model of attention deficit disorder: The female shows more behavioral problems and is more impulsive than the male. *European Psychologist*, 1, 113-122.
- Sagvolden, T., Pettersen, M.B., & Larsen, M.C. (1993). Spontaneously hypertensive rats (SHR) as a putative animal model of childhood hyperkinesis: SHR behavior compared to four other rat strains. *Psychology & Behavior*, 54, 1047-1055.



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR