

MECANISMOS FARMACOLÓGICOS DE LA ESTIMACIÓN TEMPORAL: EFECTO DE AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS Y SEROTONÉRGICOS¹

*PHARMACOLOGICAL MECHANISMS OF TIME ESTIMATION:
DOPAMINERGIC AND SEROTONERGIC AGONIST EFFECT*

SÁNCHEZ-CASTILLO H., CENTENO R Y VELÁZQUEZ-MARTÍNEZ D.N.²
DEPARTAMENTO DE PSICOFISIOLOGÍA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

RESUMEN

Se ha descrito que los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico juegan un papel importante en la estimación temporal. Experimentos previos han mostrado que la administración de agonistas dopaminérgicos del subtipo D2 son capaces de incrementar la velocidad del "reloj" hipotético, mientras que los antagonistas la decremantan. Por otro lado uno de los hallazgos más importantes en cuanto a la participación del sistema serotoninérgico en la estimación temporal fue por la destrucción de las vías ascendentes serotoninérgicas donde se encontró que esta produce un movimiento en el punto de bisección hacia los estímulos de corta duración. En base a los hallazgos revisados se puede inferir que existe una participación importante del sistema serotoninérgico debido a que el agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT fue capaz de modificar los puntos de bisección en la tarea de bisección temporal, sin embargo, se ha explorado un número limitado de fármacos y en algunos casos el efecto solo se presenta en alguna tarea específica mientras que en el sistema dopaminérgico no se

1. Artículo recibido el 30 de enero de 2003 y aceptado el 2 de marzo de 2003.
2. Este trabajo fue apoyado por DGAPA IN208201 y CONACyT 37066-H. Agradecemos el apoyo técnico del Ingeniero Fernando Salinas Itigüez de URIDES. Enviar la correspondencia a: David N. Velázquez Martínez. Ph.D. Departamento de Psicofisiología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 04510. E-Mail velazque@servidor.unam.mx. Fax: (525) 616-0778. Tel (525) 622-2230, ext. 41214.

ha podido diferenciar la participación de los distintos subtipos de receptores, por lo cual es importante proseguir la investigación en esta área.

Palabras clave: conducta temporal, serotonina, dopaminérgicos, ratas.

ABSTRACT

It has been shown that the serotonergic and dopaminergic neurotransmitter systems play a major role in timing behavior. Previous reports showed that the administration of dopamine agonists for the D2 receptor subtype increase the velocity of an "hypothetical clock", while the administration of antagonists decrease its velocity. The participation of the serotonergic system in timing behavior was included after the observation that the destruction of ascendant serotonergic pathways produced a shift in the bisection point towards short durations. On the basis of the findings reviewed it can be suggested that the serotonergic system participates in the regulation of the hypothetical clock, because the 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT was able to produce a shift in the bisection point of a retrospective timing task. However, a limited number of drugs had been explored and in some cases the effects observed are specific to the immediate but not the retrospective task. Also, although there is evidence for the participation of the dopaminergic system it has not been possible to determine the differential participation of the various receptor subtypes; therefore the research in this area must continue.

Key Words: Timing Behavior, Serotonin, Dopamine, Rats.

Se ha mostrado que los organismos son capaces de explotar las regularidades temporales y espaciales del medio con el fin de organizar su conducta en el tiempo y el espacio (Crystal y Miller, 2002). De esta noción podemos definir entonces a la estimación temporal como la capacidad que presentan los organismos para poder evaluar los intervalos que ocurren en su entorno. Una característica de estos intervalos es que su duración puede cambiar de forma inesperada por lo que se necesita un mecanismo que sea capaz de adaptarse eficazmente a los cambios constantes, pero lo suficientemente preciso como para minimizar los márgenes de error y poder proporcionar al organismo una estimación confiable de las regularidades de los eventos. Se ha encontrado que distintas especies son capaces de mostrar adaptaciones conductuales a eventos separados en el tiempo (Roberts y Boisvert, 1998; Buhusi y Meck, 2000; Rakitin et al, 1998), que van de segundos a minutos. Esta prevalencia en distintas especies sugiere que la capacidad para detectar, aprender y usar información temporal es un proceso básico en la conducta y el aprendizaje.

En 1988 Killeen y Fetterman propusieron una taxonomía para los distin-

tos programas de estimación temporal basados en la relación entre el tiempo en que el sujeto emite la respuesta y el intervalo que transcurre: a) *programas de estimación temporal retrospectiva* en donde el sujeto es entrenado a emitir respuesta discriminativas dependiendo de la duración de un evento que ya ha transcurrido; b) *programas de estimación temporal inmediata* en donde la conducta del sujeto se encuentra controlada por el intervalo que transcurre en ese momento; c) *programas de estimación temporal prospectiva* en donde el sujeto es entrenado a emitir respuestas discriminativas en anticipación a los intervalos que siguen a la conducta emitida.

Aunado a esta taxonomía y a la teoría de detección de señales estos programas nos permiten obtener medidas que cuantifican la conducta temporal del organismo: una medida de tendencia central (T50 o punto de igualdad subjetiva) que puede ser conceptualizada como el punto en el cual los sujetos son incapaces de diferenciar las duraciones de los estímulos presentados y una medida de variabilidad (el limen), que puede ser definida como el cambio que se requiere de un estímulo para poder detectarlo como diferente (umbrales). En general la ejecución de los organismos en términos temporales se ajusta a la ley de Weber. Además las funciones psicométricas obtenidas empleando diferentes intervalos de tiempo se sobrelapan una a otra cuando la duración es reescalada de acuerdo al valor empírico de T50 y permanecen constantes a lo largo de un amplio rango de intervalos; a esta característica invariante de la ejecución se le conoce como la propiedad escalar de la estimación temporal (Gibbon y Church, 1984).

PROGRAMAS DE ESTIMACIÓN TEMPORAL MÁS UTILIZADOS

Programas de estimación temporal retrospectivos: el programa que comúnmente se considera como representativo de esta categoría es la tarea de Bisección temporal (Church y Deluty, 1977) en la cual los sujetos son entrenados a responder diferencialmente entre dos estímulos, uno de corta duración y uno de larga duración (ej. 2s vs. 8s). Una vez que los sujetos son capaces de responder diferencialmente ante las dos duraciones del estímulo son intercalados ensayos prueba. En este tipo de ensayos se presentan duraciones intermedias del estímulo (ej. 2.5, 3.2, 4, 5, y 6.4 s) y se determina la probabilidad de respuesta ante cada duración prueba como proporción de la respuesta al operando asociado con el estímulo de larga duración, entonces la función psicofísica resultante es sigmoide en la cual el punto de bisección regularmente se encuentra cercano a la media geométrica (Church y Deluty, 1977).

Programas de estimación temporal inmediata: en esta categoría se utiliza de forma general el procedimiento de pico (PP) basado en los programas

de intervalo fijo (IF). En los programas IF el reforzamiento esta disponible para la respuesta que ocurre después de un cierto intervalo de tiempo (por ejemplo IF30 seg) contado a partir de un evento identificable (reforzador o estímulo). Estos programas producen un patrón distintivo de respuesta; al inicio del intervalo los sujetos "esperan" antes de iniciar a responder; después se observa un incremento gradual en la tasa de respuesta (Ferster y Skinner, 1957) o un abrupto cambio a una tasa alta de respuestas hacia el final del intervalo. Este patrón ha sido denominado como *break and run* (Church y Broadbent, 1990). El PP es una adaptación del IF (Catania, 1970; Roberts, 1981) en el cual una vez que los sujetos muestran el patrón distintivo de respuesta *break and run* se introducen ensayos prueba donde se omite el reforzador y se extiende la oportunidad para que los sujetos continúen respondiendo. Durante los ensayos de prueba los organismos muestran un máximo en la tasa de respuesta (pico) que coincide con el tiempo programado de reforzamiento. En este programa el tiempo pico es equivalente al punto de igualdad subjetiva y también se tienen las medidas de dispersión.

Los programas de estimación temporal prospectivos: los programas que más comúnmente se utilizan en esta categoría son los programas donde el sujeto tiene que elegir entre dos respuestas que están asociadas a diferentes demoras en la entrega del reforzamiento, la preferencia por uno de los operandos esta en función de la demora y en esto como también se puede determinar un punto de igualdad subjetiva, mostrando la propiedad escalar, la preferencia de respuesta se gráfica como una función de la demora menor. En este programa los sujetos son entrenados a emitir una respuesta discriminativa en base al intervalo de tiempo subsiguiente.

ESTIMACIÓN TEMPORAL Y NEUROTRANSMISORES

Uno de los hallazgos más importantes que dieron pauta a investigar los distintos mecanismos neurofisiológicos de la estimación temporal fue la descripción de que la estimación temporal podía ser modificada decrementando la velocidad de un supuesto reloj hipotético con el neuroléptico haloperidol (que ha sido descrito como antagonista D_2), e incrementando dicha velocidad con drogas excitadoras como la meta-anfetamina, la cual se ha descrito como agonista indirecto D_2 (Maricq y Church, 1983). Los cambios sistemáticos observados en la conducta de los sujetos en relación a la duración de los eventos después de la administración de estos fármacos fueron evidencia concreta de que existían mecanismos en el sistema nervioso central que regulaban la conducta temporal de los organismos, sugiriendo principalmente la participación del sistema dopaminérgico.

Posteriormente se demostró que al administrar diversos neurolépticos

(clorpromazina, haloperidol, pimozida y spiroperidol) solo aquellos que presentaban afinidad por el subtipo de receptores D_2 disminuyen la velocidad del reloj lo que trajo consigo que este subtipo de receptores fuera el principal mecanismo propuesto para explicar los procesos de estimación temporal (Meck, 1996).

Sin embargo esto no fue concluyente ya que el sistema dopaminérgico esta conformado por diversas "familias" de receptores (Cooper et al, 1996). Además, como se ha descrito, la meta-anfetamina y el haloperidol no interactúan de forma específica con el subtipo de receptores D_2 , se ha generado la interrogante de cual de todos los receptores pudiera específicamente mediar el proceso de discriminación temporal.

Receptor	Mecanismo de acción	Localización
D_1	Ligado a proteína G excitatoria, membrana postsináptica	Núcleo caudado, putamen, núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, amígdala, cerebelo, hipotálamo, talamo, corteza frontal.
D_2	Ligado a proteína G inhibitoria, membrana presináptica.	Caudado/putamen, núcleo accumbens, sustancia negra, hipotálamo, amígdala, tubérculo olfatorio, corteza.
D_3	Ligado a proteína G inhibitoria, dendrítico.	Núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, bulbo olfatorio, sustancia negra, hipocampo, corteza cerebral.
D_4	Ligado a proteína G inhibitoria, terminales no-dopaminérgicas.	Corteza frontal, cerebro medio, amígdala, hipocampo, médula, retina.
D_5	Ligado a proteína G inhibitoria, terminales no-dopaminérgicas.	Hipocampo, núcleo lateral mamilar, talamo.

Tabla 1. Diferentes subtipos de receptores del sistema dopaminérgico. [Subtipo de receptor, mecanismo de acción y localización en el SNC (Bloom et al, 1999).]

Actualmente existen varios reportes que cuestionan la hipótesis de la participación de receptores D_2 en la regulación del reloj hipotético. En nuestro laboratorio hemos observado que después de la administración de la D-anfetamina no se produce un efecto dosis dependiente en sujetos entrenados en PP y bisección temporal. Otros laboratorios también han presentado evidencia contradictoria a la hipótesis de la regulación dopaminérgica del "reloj", lo que se presenta más adelante en la sección de evidencia contradictoria.

ESTIMACIÓN TEMPORAL Y SEROTONINA

Se ha descrito que en diversos padecimientos psiquiátricos los sujetos son incapaces de tolerar demoras en la gratificación o de inhibir sus respuestas a fin de obtener recompensas demoradas pero de mayor magnitud este rasgo se define como "impulsividad" y es frecuente en una gran diversidad de padecimientos psiquiátricos que tienen en común una disfunción del sistema serotoninérgico.

Aunque se han examinado varias hipótesis para explicar la impulsividad una de ellas establece que esta podría estar relacionada con una incapacidad para llevar la cuenta del tiempo transcurrido, por lo cual los sujetos precipitan su respuesta, por lo cual se ha explorado la participación del sistema serotoninérgico en los procesos de estimación temporal. Al destruir las vías ascendentes serotoninérgicas por medio de la inyección intrarrafé de la neurotoxina 5-7-Dihidroxitriptamina (5-7-DHT) se promueve la elección de reforzadores más pequeños pero muy próximos en tareas de elección intertemporal (Mobini et al, 2000), es decir se impide la adquisición de la diferenciación intertemporal. También interfiere con la diferenciación temporal ya adquirida en programas de intervalo que especifican un mínimo entre respuestas (programas $IRT > t$, Wogar, 1992) y afecta el área bajo el pico más no el tiempo en que se observa el pico en la tarea de PP (Morrisey et al, 1994) e incrementa el número de switcheos entre dos palancas en una tarea de operante libre de diferenciación intertemporal (Al-Zahrani et al. 1996); aunque en tareas de bisección temporal la curva psicofísica se desplaza hacia la izquierda no se muestran déficit en la precisión de la discriminación (Ho et al. 1995).

Se ha mostrado que el tratamiento farmacológico con drogas que actúan sobre el sistema serotoninérgico afecta de alguna manera la estimación temporal. En experimentos de elección intertemporal se encontró que la d-fenfluramina (Poulos, et al. 1996) y algunos otros inhibidores de la captura de serotonina (Bizot et al, 1988) promueven la elección de reforzadores más largos y demorados. Evenden y Ryan (1999) hallaron que el agonista $5-HT_2$ DOI incrementa la preferencia por reforzadores más pequeños e inmediatos pero que los anta-

gonistas a los subtipos de receptores 5-HT_{1A}, 5-HT₂ y 5-HT₃ no tenían efectos significativos sobre la elección. En experimentos con programas IRT>t el agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT aplicado directamente en los núcleos del rafe reduce el pico de la distribución de IRT's e incrementa la variabilidad en un programa de IRT>20s (Fletcher, 1994). Estos últimos resultados son congruentes con la capacidad del 8-OH-DPAT de inhibir la función serotoninérgica por medio de autoreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A} en los núcleos del rafe (Cooper, et al. 1996). En experimentos de operante libre se ha mostrado que el tratamiento con 8-OH-DPAT provoca un desplazamiento hacia la izquierda de forma dosis-dependiente en la función psicométrica; aunque en la tarea de bisección temporal el 8-OH-DPAT incrementa la fracción de Weber sin modificar el punto de bisección (Chiang et al. 2000b). Estos hallazgos muestran que posiblemente no haya un solo sistema neural implicado en la percepción temporal.

Al igual que con el sistema dopaminérgico el sistema serotoninérgico, cuenta con una gran cantidad de subtipos de receptores que incluyen a diversas subfamilias. Esto dificulta la interpretación de los hallazgos anteriores ya que sin haber explorado en su totalidad los diferentes subtipos de receptores resulta poco confiable hablar de la participación de un solo subtipo de receptor serotoninérgico.

EVIDENCIAS CONTRADICTORIAS

Una de las grandes dificultades por las cuales el estudio de la estimación temporal se ha visto limitada es la cantidad de evidencias contradictorias a través de los diferentes laboratorios dedicados a esta línea de investigación, sobre todo en lo referente a la hipótesis que relaciona los mecanismos dopaminérgicos con la velocidad del hipotético reloj. En un experimento con la tarea de bisección temporal Chiang et al, (2000) encontró que la D-anfetamina era capaz de "aplanar" las curvas psicométricas; sin embargo, el punto de igualdad subjetiva (PSE) no mostró movimiento hacia la izquierda (hacia las duraciones cortas) como se predecía; es decir no apareció un decremento en la velocidad del reloj. En otra serie de experimentos realizados por Kraemer et al (1997) encontraron que pichones entrenados en una tarea de PP si mostraban el desplazamiento del pico hacia la izquierda, lo que concordó en primera instancia con los mecanismos propuestos; sin embargo la dosis utilizada fue una dosis muy alta además que el intervalo de entrenamiento fue muy corto, F110s (Kraemer, et al. 1997). Otra contradicción fue reportada por Baley et al (1998) en un programa de PP en el cual se encontró que había un efecto sobre la tasa, además de que, el desplazamiento del pico ocurrió hacia la derecha siendo contradictorio a la teoría propuesta (Baley, et al. 1998).

Receptor	Subreceptor	Mecanismo de acción	Localización
5-HT ₁	5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{1E} , 5-HT _{1F}	Acoplado negativamente a la adenilato ciclasa vía proteína G.	Hipocampo, septum, núcleos del rafe, amígdala, ganglios basales, cerebelo.
5-HT ₂	5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} , 5-HT _{2α}	Acoplado positivamente a la PKC vía proteína G.	Corteza prefrontal, núcleo caudado, núcleo acumbens, hipocampo, cerebelo, hipotálamo, sustancia nigra.
5-HT ₃	5-HT _{3A} , 5-HT _{3B}	Receptor ionotrópico con permeabilidad igual a Na ⁺⁺ y K ⁺ .	Área postrema, núcleo del tracto solitario, hipocampo, amígdala.
5-HT ₄	5-HT _{4A} , 5-HT _{4B}	Acoplado positivamente a la PKC vía proteína G.	Ganglios basales, núcleo acumbens, hipocampo.
5-HT ₅	5-HT _{5A} , 5-HT _{5B}	Acoplado a proteína G (no se ha descrito claramente).	Corteza cerebral, giro dentado, hipocampo, hipotálamo, cerebelo, bulbo olfatorio.
5-HT ₆	No se conocen	Acoplado negativamente a la adenilato ciclasa vía proteína G.	Núcleo caudado, tubérculo olfatorio, núcleo acumbens, hipocampo
5-HT ₇	5-HT _{7A} , 5-HT _{7B} , 5-HT _{7C} , 5-HT _{7D}	Acoplado negativamente a la adenilato ciclasa vía proteína G.	Núcleo caudado, núcleo estriado, corteza, cerebelo.

Tabla 2. Receptores serotoninérgicos. [Subtipo de receptor, mecanismo de acción y localización en SNC (Barnes y Sharp, 1999).]

Debido a que los resultados obtenidos en los distintos laboratorios contradicen en muchos sentidos a las teorías propuestas y a que los mecanismos de estimación temporal no han sido esclarecidos totalmente hemos evaluado los mecanismos que subyacen a la estimación temporal en una tarea de procedimiento de pico y en una de bisección temporal. La administración de la D-anfetamina, al ser evaluada en el PP, produjo un incremento en la tasa de respuesta, lo que concordó con investigaciones y reportes previos (Bayley et al, 1998; Kraemer et al, 1997); sin embargo, el efecto sobre el tiempo pico no fue dosis dependiente. Por otro lado al administrarla en sujetos entrenados en la tarea de bisección temporal se observó un incremento en la fracción de weber y un desplazamiento del punto de bisección hacia los tonos de corta duración; sin embargo, los resultados tampoco fueron dosis dependiente. La administración del agonista 5-HT_{1A}, 8-OH-DPAT (0.3 0.1 y 0.03 mg/kg) no tuvo ningún efecto en el procedimiento de pico, sin embargo, en sujetos entrenados en la tarea de bisección temporal se observó que existe un ligero desplazamiento de los puntos de bisección hacia los tonos de larga duración. Estos hallazgos iniciales abren el camino hacia la exploración sistemática de los distintos subtipos de receptores ya que no hay evidencia consistente de que algún mecanismo distinto a los propuestos participe en los procesos de discriminación temporal.

REFERENCIAS

- Al-Zahrani, S. S. A., Al-Ruwaitea, A. S. A., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M. and Szbadi, E. (1996). Effect of destruction of the 5-hydroxytryptaminergic pathways on behavioural timing and 'switching' in a free-operant psychophysical procedure. *Psychopharmacology* 127: 346–352.
- Barnes, N. M. and Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38: 1083–1152.
- Bayley, P. J., Bentley, G. D. and Dawson, G. R. (1998). The effects of selected antidepressant drugs on timing behaviour in rats. *Psychopharmacology* 136: 114–122.
- Bizot, J.C., Thiebot, M.H., Le Bihan, C., Soubrie, P. and Simon, P. (1988). Effects of imipramine-like drugs and serotonin uptake blockers on delay of reward in rats. Possible implication in the behavioral mechanism of action of antidepressants. *Journal Pharmacology Experimental Therapeutics* 246(3): 1144–1151.
- Buhusi, C. V. and Meck, H. W. (2000). Timing for the absence of a stimulus: the gap paradigm reversed. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 26(3): 305–322.
- Catania, A. C. (1970). Reinforcement schedules and psychophysical

- judgements: A study of some temporal properties of behavior. In W. N. Schoenfeld (Ed.), *The theory of reinforcement schedules: 1-42*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Cooper, R. J. (1996). *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. 7th Edition. Oxford, USA.
- Crystal, J. D. y Miller, B. J. (2002). Simultaneous temporal and spatial processing. *Animal Learning Behavior* 30: 53-66.
- (a) Chiang, T. J., Al-Ruwaitea, A. S. A., Mobini, S., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M. and Szbadi, E. (2000). Effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) on performance on two operant timing schedules. *Psychopharmacology* 151: 379-391.
- (b) Chiang, T. J. Al-Ruwaitea, A. S. A., Mobini, S., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M. and Szbadi, E. (2000). The effect of *d*-amphetamine on performance on two operant timing schedules. *Psychopharmacology* 150: 170-184.
- Church, R.M., y Broadbent, H.A. (1990). Alternative representations of time, number, and rate. *Cognition* 37: 55-81.
- Church, R. M. and Deluty, M. Z. (1977). Bisection of temporal intervals. *Journal Experimental Psychology Animal Behavioral Process* 3: 216-28.
- Dietrich, A., Allen, D. J. and Bunnell, N. B. (1997). Is the hippocampus involved in temporal discrimination and the memory of short intervals?. *International Journal of Neuroscience* 90(3): 255-270.
- Evenden, J.L., Ryan, C. N. (1999). The pharmacology of impulsive behaviour in rats VI: the effects of ethanol and selective serotonergic drugs on response choice with varying delays of reinforcement. *Psychopharmacology* 146: 413-421.
- Ferster, C. B., and Skinner, B. F. (1957). *Schedules of reinforcement*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Fletcher, P. J. (1994). Effects of 8-OH-DPAT, 5-CT and muscimol on behaviour maintained by a DRI 20s schedule of reinforcement followed microinjection into the dorsal and median raphe nuclei. *Behavioural Pharmacology* 5: 326 – 336.
- Gibbon, J., Church, R.M., (1984). Sources of variance in an information processing theory of timing. In: Roitblat, H.L., Bever, T.G., Terrace, H.S. (Eds.), *Animal Cognition*. 465-487.
- Ho, M. Y., Al-Ruwaitea, A. S. A., Mobini, S., Bradshaw, C. M. and Szbadi, E. (1995). The role of the ascending 5-Hydroxytryptaminergic pathways in timing behaviour: further observations with the interval bisection task. *Psychopharmacology* 120: 213 – 219.
- Killeen, P. R. and Fetterman, J. G. (1988). A behavioral theory of timing. *Psychological Review* 95: 274-295.
- Kraemer, P. J., Randall, K. C., Dose, M. J. and Brown, R. W. (1997). Impact of *d*-amphetamine on temporal estimation in pigeons tested with a production procedure. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 58(2): 323-327.

- Maricq, A. V. and Church, R. M. (1983). The differential effects of haloperidol and methamphetamine on time estimation in the rat. *Psychopharmacology* 79: 10-15.
- Meck, H. W. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Cognitive Brain Research* 3: 227-242.
- Mobini, S., Chiang, T., Al-Ruwaitea, A. S. A., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M. and Szbadi, E. (2000). Effect of central 5-hydroxytryptamine depletion on inter-temporal choice: a quantitative analysis. *Psychopharmacology* 149: 313-318.
- Morrissey, G., Wogar, M. A., Bradshaw, C. M. and Szbadi, E. (1994). Effect of lesions of the ascending 5-Hydroxytryptaminergic pathways on timing behaviour investigated with the fixed-interval peak procedure. *Psychopharmacology* 114: 463-468.
- Poulos, C. X., Parker, J.L., et al. (1996). Dexfenfluramine and 8-OH-DPAT modulate impulsivity in a delay-of-reward paradigm: implications for a correspondence with alcohol consumption. *Behavioural Pharmacology* 7: 395-399.
- Odum, L. A. (2002). Behavioral pharmacology and timing. *Behavioural Processes* 57: 101-120.
- Rakitin, B., Gibbon, J., Penney, B. T., Malapani, C., Hinton, C. S. and Meck, H. M. (1998). Scalar expectancy theory and peak-interval timing in humans. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 24: 15-33.
- Roberts, W. A. Boisvert, M. J. (1998). Using the peak procedure to measure timing and counting processes in pigeons. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 24(4): 416-430.
- Roberts, S. (1981). Isolation of an internal clock. *Journal of Experimental Psychology: Animal behavior Processes*: 7, 242-268.
- Wogar, M. A., Bradshaw, C. M. and Szbadi, E. (1992). Impaired acquisition of temporal differentiation performance following lesions of the ascending 5-hydroxytryptaminergic pathways. *Psychopharmacology* 107: 373-378.
- Zigmond, M. J., Bloom, F. E., Landis, S. C., Roberts, J. L. and Squire, L. R. (1999). *Fundamental Neuroscience*. Academic Press. 235-267.