Substrati neurali alla base delle scelte degli adulti e degli adolescenti: sviluppo delle corteccia prefrontale ventrolaterale e della corteccia cingolata anteriore

Neir Eshel ¹ Eric E. Nelson ¹ James Blair ¹ Daniel S. Pine ¹ Monique Ernst ¹

¹ Mood and Anxiety Disorders Program, National Institute of Mental Healt, National Institutes of Health, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

Titolo originale: Neural substrates of choice selection in adults and adolescents: development of the ventrolateral

Traduzione a cura di: Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

prefrontal and anterior cingulated cortices

SOMMARIO

Al picco dei tassi di morbilità e mortalità osservabile durante il periodo adolescenziale è sottesa un'aumentata tendenza all'assunzione di rischi nonché ad una scarsa capacità decisionale. È stato prospettato che una possibile spiegazione di tale osservazione risieda in una ritardata maturazione delle strutture corticali negli anni dell'adolescenza. Nel presente studio, si analizza l'ipotesi di una ritardata maturazione adolescenziale utilizzando la risonanza magnetica funzionale (fMRI) nell'ambito di un compito decisionale inerente a una scelta monetaria, che esamina direttamente il comportamento volto all'assunzione di rischi durante la scelta di un'opzione. Sono state valutate selettivamente la corteccia prefrontale orbitofrontale/ventrolaterale (OFC/VLPFC) e la porzione dorsale della corteccia cingolata anteriore (ACC), dato che si ritiene che entrambe abbiano implicazioni nei processi di ricompensa, nel controllo cognitivo e nella risoluzione di conflitti decisionali. Il confronto dei gruppi ha evidenziato una maggiore attivazione dell'OFC/VLPFC (BA 47) e dell'ACC dorsale (BA 32) negli adulti, rispetto agli adolescenti, al momento di compiere scelte rischiose. Inoltre, la riduzione dell'attività in queste aree era correlata con una maggiore assunzione di rischi negli adolescenti e nel gruppo combinato. In linea con le previsioni, questi risultati indicano pertanto che negli adolescenti, quando si accingano a compiere scelte di natura economica rischiose, le strutture regolatrici prefrontali sono coinvolte in misura minore che non negli adulti.

INTRODUZIONE

L'adolescenza costituisce una fase di transizione della vita estremamente importante, un periodo durante il quale intervengono nel bambino tutti i cambiamenti fisici, psicologici e sociali necessari per farne un individuo adulto inserito nella società. A questo periodo di rapido e indispensabile mutamento, tuttavia, si accompagna un aumento della propensione ad assumere rischi, all'impulsività e ad adottare comportamenti imprudenti (Arnett, 1992). Rispetto agli adulti, infatti, gli adolescenti tendono a percepire meno l'entità reale dei rischi, e li avvertono come più controllabili (Benthin, Slo-

vic, Severson, 1993); sono inoltre meno capaci di definire i propri obiettivi e di valutare le proprie decisioni (Byrnes, 2002). Di fatto, in un periodo di salute generalmente ottimale, le tendenze a una scarsa capacità decisionale di cui si è detto inducono un elevato grado di morbilità e mortalità (Grunbaum, Kann, Kinchen, Ross, Hawkins, Lowry, Harris, McManus, Chyen, Collins, 2004), e possono rendere gli adolescenti più vulnerabili nei confronti del gioco d'azzardo (Chambers, Potenza, 2003), delle dipendenze (Chambers, Taylor, Potenza, 2003), nonché di una quantità di altre psicopatologie (Steinberg, Dahl, Keating, Kupfer, Masten, Pine, 2005).

Parallelamente ai radicali cambiamenti comportamentali suddetti, durante gli anni dell'adolescenza hanno anche luogo un generale perfezionamento e una diffusa maturazione delle strutture corticali (cfr. review, Spear, 2000; Gogtay, Giedd, Lusk, Hayashi, Greenstein, Vaituzis, Nugent, III, Herman, Clasen, Toga, Rapoport, Thompson, 2004). Studi di neuroimaging strutturale hanno dimostrato che le aree prefrontali sono tra le ultime regioni cerebrali a maturare (Casey, Giedd, Thomas, 2000; Luna, Sweeney, 2004; Giedd, 2004), e che processi quali lo sfoltimento delle sinapsi (pruning), l'elaborazione dell'arborizzazione dendritica e l'aumento della mielinizzazione continuano per tutto il periodo adolescenziale (cfr. review, Luna, Sweeney, 2001). Ciò è particolarmente vero riguardo alle aree cerebrali associate alle funzioni cognitive superiori ed alla regolazione delle emozioni. Ad esempio, Segalowitz e Davies (2004) hanno dimostrato che i potenziali correlati con l'errore continuano a svilupparsi nella corteccia cingolata anteriore (ACC) e nella corteccia prefrontale orbitale/ventrolaterale (OFC/VLPFC) per l'intero arco del secondo decennio di vita. Inoltre, il miglioramento della prestazione in compiti di memoria e di attenzione (cfr. review, Casey et al., 2000), nonché del processo decisionale (decisionmaking) (Overman, Frassrand, Ansel, Trawalter, Bies, Redmond, 2004; Ernst, Grant, London, Contoreggi, Kimes, Spurgeon, 2003; Crone, Bunge, Latenstein, van der Molen, 2005; Hooper, Luciana, Conklin, Yarger, 2004), depone indirettamente per una continua maturazione della corteccia prefrontale durante l'adolescenza.

Il rapporto tra migliorata prestazione cognitiva e modificazioni correlate con l'età dei pattern di attivazione delle regioni cerebrali è stato sottoposto a disamina in numerosi studi. Benché in alcuni di essi sia stata evidenziata un'attivazione neurale più debole negli adulti che non nei bambini (e.g., Durston et al., 2002), nella maggior parte è invece stata riportata un'attivazione regionale più intensa, associata all'aumentare dell'età (Schapiro, Schmithorst, Wilke, Byars, Strawsburg, Holland, 2004; Marsh, Zhu, Schultz, Quackenbush, Royal, Skudlarski, Peterson, 2006; Rubia, Overmeyer, Taylor, Brammer, Williams, Simmons, Andrew, Bullmore, 2000). Per esempio, Schapiro e colleghi (2004) hanno riscontrato correlazioni positive tra attivazione nella corteccia moto-

ria e nelle aree deputate al linguaggio ed età, durante compiti motori e linguistici, in un campione di 332 individui sani di età compresa tra i 5 e i 19 anni. Analogamente, Marsh et al. (2006) hanno comparato 20 bambini (età media, 13,5 anni) con 50 adulti (età media, 31,9 anni), riportando una maggiore attivazione negli adulti, rispetto ai bambini, nelle aree cerebrali tipicamente attivate dal compito di Stroop (circuiti frontostriatali dell'emisfero destro), le quali, come è noto, assolvono a una funzione di autoregolazione. Infine, utilizzando compiti che sfruttano i processi inibitori, Rubia et al. (2000) hanno riportato un aumento dell'attivazione prefrontale con l'età (9 adolescenti di età compresa tra i 12 e i 19 anni, rispetto a 8 adulti di età compresa tra i 22 e i 40 anni). Considerati nel complesso, questi risultati indicano che una migliorata funzione cognitiva è associata al reclutamento facilitato di aree cerebrali e all'entrata in azione di circuiti neuronali maturi, fatto che si rifletterebbe in una migliorata attivazione. Altri fattori concorrenti potrebbero consistere in una differenza correlata con l'età nel tipo di strategie usato per svolgere i compiti, nonché nei processi di apprendimento, che dipendono sia dai livelli di maturazione neurale, sia dall'opportunità di fare pratica (cioè, da differenti gradi di esperienza).

Recentemente, le teorie neuropsicologiche sul perché gli adolescenti dimostrino una scarsa capacità decisionale sono state integrate con le conoscenze riguardo alle modificazioni del comportamento ed al concomitante perfezionamento delle strutture corticali. In breve: un ritardo della maturazione delle regioni corticali – particolarmente, di quelle coinvolte nella valutazione del valore delle ricompense e nel controllo del comportamento – può far propendere gli adolescenti per l'assunzione di rischi (Ernst, Pine, Hardin, 2006; Steinberg, 2004; Spear, 2000). Più specificamente, sono l'ACC dorsale e l'OFC/VLPFC le sedi in cui più emerge la probabilità che tale rallentamento della funzione di controllo abbia luogo, a causa del loro costante e spesso concomitante reclutamento durante compiti di flessibilità cognitiva e di inibizione, quali i compiti go-no go e di reversal) (Nagahama, Okada, Katsumi, Hayashi, Yamauchi, Oyanagi, Konishi, Fukuyama, Shibasaki, 2001; Casey, Forman, Franzen, Berkowitz, Braver, Nystrom, Thomas, Noll, 2001; Cools, Clark, Owen, Robbins, 2002; O'Doherty, Critchley, Deichmann, Dolan, 2003).

Finora, i correlati neurali del processo di elaborazione attinente alla ricompensa nell'adolescenza sono stati esaminati in cinque studi di *neuroimaging* (May, Delgado, Dahl, Stenger, Ryan, Fiez, Carter, 2004; Bjork, Knutson, Fong, Caggiano, Bennett, Hommer, 2004; Ernst, Nelson, Jazbec, McClure, Monk, Leibenluft, Blair, Pine, 2005; Galvan, Hare, Parra, Penn, Voss, Glover e Casey, 2006; van Leijenhorst, Crone, Bunge, 2006). Quattro dei lavori citati effettuano un confronto diretto tra adulti e giovani in varie fasi del processo decisionale: scelta di opzioni (van Leijenhorst *et al.*, 2006), risposta anticipa-

toria (o "anticipazione del feedback") (Bjork et al., 2004), risposta agli outcome (Ernst et al., 2005), oppure risposta combinata anticipatoria/agli outcome (Galvan et al., 2006). Bjork et al. (2004) hanno riscontrato che, durante lo svolgimento di un compito inerente ai tempi di reazione, negli adolescenti si evidenziava una ridotta attivazione striatale, rispetto agli adulti, nell'aspettativa di una ricompensa di alto valore. Sia Galvan et al. (2006), sia Ernst et al. (2005) hanno riportato un'aumentata attivazione striatale nei soggetti che ricevevano una ricompensa. In aggiunta, Galvan et al. (2006) hanno dimostrato una riduzione dell'attivazione della corteccia orbitofrontale laterale negli adolescenti, rispetto agli adulti. Lo studio più recente (van Leijenhorst et al., 2006) ha evidenziato una maggiore attivazione dell'ACC e l'assenza di differenze nell'attivazione della corteccia orbitofrontale mediale nei bambini (9-12 anni), rispetto agli adulti (18-26 anni), nel corso della scelta di una di due opzioni, in base alla probabilità dell'outcome. Nel presente scritto, l'attenzione viene focalizzata (1) sulla fase di scelta nel contesto della probabilità ed entità variabili di potenziali vincite in denaro, e (2) sul ruolo dell'ACC e della corteccia OFC/VLPFC in questa fase.

Per la valutazione dell'OFC/VLPFC e dell'ACC durante l'esecuzione di un compito di decisione tra due scelte di natura economica, con livelli di rischio e ricompensa variabili, è stata da noi utilizzata l'fMRI correlata con gli eventi rapidi (Ernst, Nelson, McClure, Monk, Eshel, Zarahn, Leibenluft, Zametkin, Towbin, Charney, Pine, 2004). È stato dimostrato che la prestazione resa durante questo compito risentiva di eventuali condizioni psicopatologiche, come ad esempio nei bambini ed adolescenti con disturbi bipolari e storia di trauma (Ernst et al, 2004; Guyer et al., in corso di stampa). Inoltre, dati non pubblicati raccolti in ambiente clinico, senza introduzione dei soggetti nello scanner, hanno rivelato un'attitudine ad assumere rischi significativamente maggiore in adolescenti psichiatricamente sani (n = 19; età media, 13,5 anni) che non in adulti psichiatricamente sani (n = 11; età media, 29,7 anni), F(1,28) = 46,7, P = 0,02. Sulla base della precedente letteratura sugli studi di neuroimaging che utilizzavano questo (Ernst et al., 2004) ed altri compiti simili (cfr. review, Krawczyk, 2002), è stato da noi ipotizzato il reclutamento, sia negli adulti, sia negli adolescenti, di regioni coinvolte nella valutazione del valore delle ricompense, nonché delle caratteristiche percettivo-motorie (OFC/VLPFC), e che monitorano le situazioni di conflitto ed errore (ACC), come pure l'elaborazione degli stimoli visivi (corteccia occipito-parietale), la preparazione motoria (area motoria supplementare e corteccia premotoria), ed il controllo esecutivo (corteccia prefrontale). Più specificamente, vista la teoria secondo la quale le strutture regolatrici prefrontali continuano a svilupparsi durante tutto il periodo adolescenziale, ed esercitano un maggior controllo sul comportamento con l'aumentare dell'età (Ernst et al., 2006), è stato da noi predetto che l'*OFC/VLPFC* e l'*ACC* avrebbero manifestato una maggiore attività negli adulti, e che tale aumento di attivazione con l'età sarebbe stato correlato con una riduzione del comportamento volto ad assumere rischi.

METODI

Campione

Hanno preso parte allo studio diciotto adolescenti sani e sedici adulti sani. Questo campione è descritto anche in un precedente lavoro (Ernst et al. 2005) che prendeva in esame le differenze evolutive nell'elaborazione del feedback, invece che la fase di scelta qui considerata. I dati relativi a quattro soggetti (2 adolescenti e 2 adulti) sono stati esclusi dall'analisi a causa dell'eccessivo movimento del capo (superiore ai 2 mm in ognuna delle direzioni). I soggetti sono stati reclutati attraverso inserzioni sui giornali ed hanno percepito una remunerazione economica a fronte della loro partecipazione. I criteri di inclusione comprendevano destrismo, età compresa tra i 9 e i 17 anni per gli adolescenti, e tra i 20 e i 40 anni per gli adulti, assenza di disturbi psichiatrici pregressi e in atto sulla base di un'intervista diagnostica psichiatrica [Scheda per i Disturbi Affettivi e la Schizofrenia nei Bambini in Età Scolare-Versione Attuale e *Lifetime* per gli Adolescenti - Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia of School-Age Children-Present and Lifetime Version for the Adolescents (Kaufman, Birmaher, Brent, Ryan, Rao, 2000; Spitzer, Williams, Gibbon, First, 1992), e Intervista Clinica Strutturata per il DSM-IV per Adulti - Structured Clinical Interview for DSM-IV for Adults (Segal, Hersen, Van Hasselt, 1994)], nonché assenza di affezioni mediche acute o croniche sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo. Tutti i partecipanti in età adulta ed i genitori dei partecipanti in età adolescenziale hanno firmato un modulo di consenso informato dopo essere stati edotti circa i dettagli dello studio. Tutti gli adolescenti hanno sottoscritto un modulo di assenso. Lo studio è stato approvato dal Comitato Istituzionale di Revisione dell'NIMH.

Compito

Il compito della "Ruota della Fortuna" (Wheel of Fortune-WOF) è un compito decisionale computerizzato che prevede due scelte ed implica esiti (outcome) probabilistici di natura economica (Ernst et al., 2004; Ernst et al., 2005).

In ciascuna prova, è stata presentata ai soggetti una ruota (un cerchio diviso in due parti di differenti dimensioni e colori, blu o rosso magenta) (cfr. Figura 1). Nel corso di tutto il compito, sono stati presentati in ordine casuale quattro tipi di ruote simboleggianti premi in denaro, diverse tra loro per probabilità (rappresentata dalle dimensioni di ciascuna parte) ed entità della ricompensa.

Il presente studio ha preso in esame due di queste ruote. Ad esse erano associate: i) una condizione di alto rischio/ricompensa, nella quale i soggetti dovevano scegliere tra una possibilità del 10% di vincere 4,00 dollari statunitensi e una possibilità del 90% di non vincere nulla, *versus* una possibilità del 90% di vincere 0,50 dollari statunitensi e una possibilità del 10% di non vincere nulla; e: ii) una condizione di basso rischio/ricompensa, nella quale i soggetti dovevano scegliere tra una possibilità del 30% di vincere 2,00 dollari statunitensi e una possibilità del 70% di non vincere nulla, *versus* una possibilità del 70% di vincere 1,00 dollaro statunitense e una possibilità del 30% di non vincere nulla.

Ai soggetti in studio è stato chiesto di scegliere una delle parti della ruota, in base al suo colore (blu o rosso magenta), esercitando una pressione su un pulsante. Per esempio, quando la parte di color magenta si trovava a sinistra, ed i soggetti optavano per quel colore, dovevano premere il pulsante a sinistra. Se il computer sceglieva a random il medesimo colore scelto dal soggetto, il soggetto vinceva la somma di denaro designata (ricevimento della ricompensa); se il computer sceglieva randomicamente l'altro colore, il soggetto non vinceva nulla (omissione della ricompensa attesa). La parte più piccola della ruota era sempre abbinata alla cifra in dollari più elevata (cfr. Figura 1).

Il compito comprendeva tre sessioni di 7,2 minuti e 43 prove ciascuna. Ogni prova con la ruota durava 11 secondi ed includeva: una fase di scelta, durante la quale i soggetti optavano appunto per una delle due parti in cui era divisa la ruota (3 secondi); una fase di anticipazione, durante la quale i soggetti giudicavano in che misura fossero fiduciosi nella propria scelta (4 secondi); ed una fase di *feedback*, durante la quale veniva reso noto l'esito ed i soggetti davano una valutazione di come si sentissero al ri-

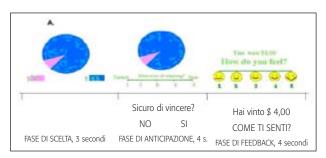




Figura 1. Compito della "Ruota della Fortuna". Il riquadro A. in alto illustra le tre fasi di una singola prova, cominciando con la fase di scelta per proseguire poi con la fase di anticipazione e concludere infine con la fase di feedback. Il presente lavoro ha analizzato soltanto la fase di scelta. Il riquadro B. in basso raffigura le due ruote utilizzate per l'analisi.

guardo (4 secondi). Le pause tra una prova e l'altra erano di 1 secondo. È stata analizzata soltanto la fase di scelta. È inoltre stata da noi utilizzata anche una condizione di controllo, che includeva gli aspetti senso-motori inerenti alle situazioni economiche, ma non il processo decisionale. In questa condizione di controllo, ai partecipanti è stata presentata una ruota monocromatica (tutta blu, o tutta rosso magenta), e si è data loro istruzione di premere il pulsante il cui colore corrispondesse a quello della ruota (cfr. Figura 1). Per la registrazione di tutte le risposte, i soggetti in studio hanno utilizzato la pulsantiera a cinque tasti dello scanner dell'fMRI (Dispositivi MRI; Waukesha, WI), sempre esercitando la pressione sui pulsanti esclusivamente con la mano destra. I soggetti sono stati informati che potevano portare con sé il denaro vinto, ed esortati a cercare di vincere quanto più denaro possibile.

fMRI

È stato utilizzato uno scanner 3 T Signa General Electric. Il movimento del capo è stato contenuto mediante l'uso di un'imbottitura in schiuma. Le immagini visive sono state presentate attraverso lenti Silent Vision Avotec (Stuart, FL), collocate direttamente al di sopra degli occhi dei soggetti. Prima dello studio, tutti i partecipanti sono stati fatti acclimatare all'ambiente MRI con un simulatore di MRI. Le immagini ottenute con una sequenza gradiente ecoplanare (EPI) sono state acquisite previa localizzazione sagittale ed inserimento manuale dello spessore. Le immagini *EPI* sono state acquisite in serie di 23 sezioni (slice) assiali contigue di 5 mm di spessore per volume cerebrale posizionato parallelamente alla linea AC-PC. Le immagini della sequenza ecoplanare single-shot basata sull'eco di gradiente (echo-planar singleshot gradient echo) sono state pesate in T2*. Sono stati impiegati i seguenti parametri: matrice = 64 × 64 mm; TR = 2000 ms; TE = 40 ms; campo visivo (FOV) = 240mm; $voxel = 3,75 \times 3,75 \times 5$ mm. Successivamente all'acquisizione EPI, è stata acquisita un'immagine anatomica T1-pesata ad alta risoluzione per favorire il processo di normalizzazione spaziale. È stata inoltre utilizzata una sequenza in eco di gradiente con preparazione della magnetizzazione standardizzata (180, sezioni sagittali di 1 mm di spessore, FOV = 256, NEX = 1, TR = 11.4 ms, TE = 4.4 ms, matrice = 256×256 mm, TI = 300 ms, larghezza di banda = 130 Hz/pixel, 33 kHz/256 pixel).

ANALISI DEI RISULTATI

Prestazione comportamentale – La prestazione inerente alla *WOF* viene presentata, sia per gli adulti, sia per gli adolescenti, come media (deviazione standard) e varianza (deviazione standard) della percentuale di scelte rischiose (10 e 30%) o oculate (70 e 90%), e come media (deviazione standard) dei tempi di reazione per la

scelta di opzioni rischiose e prudenti. Le differenze di gruppo sono state sottoposte a *test* mediante un modello di analisi della varianza *ANOVA* per misure ripetute, con il rischio come fattore entro i soggetti ed il gruppo (adulti *vs* adolescenti) come fattore tra soggetti. Inoltre, sono state condotte analisi correlazionali tra scelta percentuale di opzioni rischiose (opzione del 10% sulla ruota 10/90%, ed opzione del 30% sulla ruota 30/70%) ed età.

Dati di imaging – Per ciascun soggetto, le immagini di risonanza magnetica funzionale (fMRI) ricostruite sono state analizzate utilizzando il software Medx per il controllo del movimento eccessivo. Il grado di movimento non differiva significativamente tra i gruppi. La media dei valori relativi ai singoli spostamenti massimi era di 1,8 mm (DS = 1,0) negli adulti e di 2,0 mm (DS 0,80) negli adolescenti (Mann-Whitney U = 67, p = 0,2), ed in 0,02 (DS 0,01) negli adulti e 0,03 (DS 0,02) negli adolescenti (Mann-Whitney U = 60, p = 0,09). Pertanto, non si è ritenuto di includere i parametri di movimento come covariate di disturbo nelle analisi successive.

Tutte le successive analisi sono state condotte utilizzando il *software* SPM (SPM99, Dipartimento di Neurologia Wellcome) ed altre *routine* scritte in Matlab 5.3. La pre-elaborazione dei dati ha incluso poi la correzione dell'acquisizione della sequenza di *sezioni*, la correzione del movimento, e la normalizzazione spaziale dell'Istituto Neurologico di Montreal (*Montreal Neurological Institute - MNI*) T1-pesata, implementata in SPM99. L'analisi dei dati di *neuroimaging* è stata basata sull'assunto che la trasformazione del segnale neurale in segnale *fMRI* sia lineare ed invariabile nel tempo, con funzione di risposta all'impulso nota (Zarahn, 2000). È stato dimostrato che tale assunto è accettabile per eventi di durata superiore ai 2 secondi (Buckner, 1998).

A livello del singolo soggetto (i.e., serie temporali), le ampiezze della risposta correlata con gli eventi sono state stimate utilizzando il Modello Lineare Generale (GLM) per ciascuna delle 5 condizioni (fette relative alle scelte del 90, 10, 70 e 30%, e alla ruota di controllo monocromatica). La forma d'onda utilizzata per modellare ciascun tipo di risposta correlata con gli eventi secondo il GLM era un impulso rettangolare della durata dell'evento (3 secondi) conformato sulla funzione di risposta emodinamica sintetica fornita dal software SPM. Per ciascun soggetto, sono state generate immagini di contrasto utilizzando confronti a coppie delle modificazioni del segnale BOLD correlate con gli eventi, per i vari tipi di eventi. Nel presente studio, il contrasto di interesse metteva a confronto le modificazioni del segnale BOLD associate alle scelte ad alto rischio (10 e 30%) e le modificazioni del segnale BOLD associate alle scelte a basso rischio (70 e 90%). Prima dell'analisi a livello di gruppo, ciascuna immagine di contrasto è stata divisa per le medie delle serie temporali dei voxel soggetto-specifiche,

producendo valori proporzionali alla modificazione percentuale del segnale fMRI. Dette immagini di contrasto normalizzate sono quindi state livellate con un nucleo gaussiano isotropico (FWHM = 11,4), in modo da attenuare l'eventuale non stazionarietà nella struttura di autocorrelazione spaziale introdotta nello step precedente.

Per tutte le analisi a livello di gruppo è stato adottato un modello a effetti random, al fine di permettere inferenze a livello di popolazione (Holmes, Friston, 1998). L'analisi principale è stata circoscritta a quattro regioni di interesse (ROI) stabilite a priori: OFC/VLPFC destra e sinistra, includendo le aree di Brodmann BA 11, 10 e 47 (Kringelbach, Rolls, 2004); e ACC destra e sinistra, includendo le areee di Brodmann BA 24, 25, 32 e 33 (Vogt, Nimchinsky, Vogt, Hof, 1995). Tali regioni sono state identificate secondo criteri anatomici standard (Talairach, Tournoux, 1988) su un singolo modello dell'MNI, ed applicate a tutti gli encefali normalizzati a livello di gruppo. A un minuzioso esame dei dati individuali, per l'OFC mediale (BA 11) è stato riscontrato un numero significativo di artefatti fMRI, e l'OFC mediale stessa era per lo più assente nella maschera di gruppo dei soggetti implementata in SPM. Pertanto, non è stato possibile effettuare una valutazione di questa regione. Riguardo a questi volumi di interesse anatomicamente determinati, sono stati da noi eseguiti t test basati sui voxel. Sfere di 3 mm di diametro sono state disegnate intorno ai picchi di attivazione significativi di ciascuna regione di interesse, e la significatività statistica è stata associata a un valore di P<0,05, corretto per il volume della sfera di 3 mm di diametro.

Nell'ambito di queste ROI, è stata condotta un'analisi volta a comparare le scelte rischiose (opzioni del 10 e 30%) con le scelte oculate (opzioni del 70 e 90%). Questa analisi includeva tre tipi di test: (1) attivazione nel gruppo combinato (N = 30), (2) comparazione adolescenti vs adulti (i.e., interazione di gruppo mediante attivazione), e (3) attivazione nel gruppo di adolescenti e nel gruppo di adulti, separatamente. Inoltre, per ciascun gruppo sono stati estrapolati i valori di picco relativi alle attivazioni delle ROI nelle comparazioni [adolescenti vs adulti] effettuate, allo scopo di facilitare la descrizione dell'interazione. Infine, la percentuale di scelte rischiose, usata come misura dell'assunzione di rischio individuale nel corso del compito, è stata inserita in un'analisi di correlazione con l'attivazione cerebrale all'interno delle ROI OFC/VLPFC e ACC, durante l'attuazione di scelte rischiose rispetto a scelte oculate.

Come misura di controllo della specificità dei nostri risultati, sono state da noi esaminate le differenze di gruppo nell'attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale, un'area per la quale non disponevamo di ipotesi a priori riguardo alle differenze di gruppo all'interno del campione da noi analizzato. Infine, per completezza e per conoscenza dei lettori, si riportano anche i risultati relativi alle regioni subcorticali dell'amigdala e del corpo

striato ventrale, poiché queste regioni sono fortemente implicate nei processi di ricompensa. Tuttavia, dato che il presente manoscritto è focalizzato sulla maturazione del controllo cognitivo del processo decisionale, le conclusioni in merito alle dette strutture subcorticali non sono qui discusse.

RISULTATI

Campione e prestazione inerente al compito

Quattordici adulti (6 soggetti di sesso femminile/8 soggetti di sesso maschile; età: 26.7 ± 5.0 anni) e sedici adolescenti (9 soggetti di sesso femminile/7 soggetti di sesso maschile; età: 13.3 ± 2.1 anni) hanno portato a termine lo studio. Il QI medio (adulti, 109.1 ± 12.1 ; adolescenti, 107.6 ± 12.4) e lo stato socio-economico medio (adulti, 69.4 ± 31.2 ; adolescenti, 55.3 ± 17.8), misurati utilizzando l'Indice dello Stato Sociale a Quattro Fattori di Hollingshead (*Four Factor Index of Social Status*-Hollingshead, 1975), erano simili tra i gruppi.

La percentuale di scelte rischiose e di variabilità del tipo di scelta non differivano significativamente tra adolescenti e adulti (cfr. Tabella 1). Anche la cifra complessiva di dollari vinti durante il compito era simile tra i gruppi (adolescenti: \$60,3 ± 6,4; adulti: \$58,9 ± 10,8). Tuttavia, la scelta percentuale dell'opzione rischiosa (opzione del 30%) sulla ruota 30/70% era negativamente correlata in modo significativo con l'età (r = -0.41, P =0,02, n = 30), indicando pertanto una riduzione dell'attitudine ad assumere rischi con l'aumentare dell'età (cfr. Figura 2). Non è emersa invece una simile correlazione riguardo alla ruota 10/90% (r = -0,1). La scelta percentuale complessiva di opzioni rischiose (scelta dell'opzione del 10% e scelta dell'opzione del 30%) non era significativamente correlata con l'età (r = -0,25). L'assenza di rilevanti differenze di gruppo nella prestazione elimina l'eventualità di una confusione riguardo alla differenza di prestazione nell'interpretazione dei risultati, nonché la necessità di un controllo della prestazione nelle analisi fMRI seguenti.

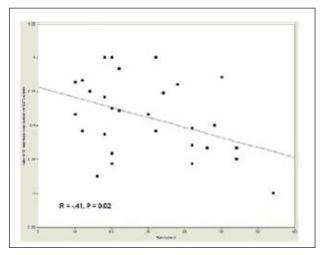


Figura 2.Diagramma di dispersione della correlazione negativa tra scelte percentuali rischiose entro il *range* di rischio moderato (opzione del 30% sulla ruota 30/70%) ed età (anni), all'interno del gruppo considerato nella sua totalità.

Risultati fMRI

ROI OFC/VLPFC (cfr. Tabelle 2-3) – Quando i soggetti hanno optato per scelte rischiose (possibilità di ricompensa del 10 o del 30%), rispetto a scelte non rischiose (possibilità di ricompensa del 70 o del 90%), è stata osservata una robusta attivazione bilaterale dell'OFC/VLPFC laterale (BA 47, opercolo prefrontale) (Tabella 2).

Quando sono stati esaminati separatamente, gli adulti hanno dimostrato di attivare l'area di interesse bilateralmente, mentre gli adolescenti attivavano di preferenza il lato sinistro (Tabella 2). Ad un confronto diretto, negli adulti si evidenziava un'attivazione dell'area in esame significativamente maggiore che non negli adolescenti (cfr. Figura 3, Tabella 3).

Non è stata invece riscontrata alcuna attivazione rilevabile nella comparazione tra scelte oculate e scelte rischiose. In questa contrapposizione (sicura > rischiosa), negli adolescenti non è stato evidenziato infatti un maggior reclutamento, rispetto agli adulti.

	ADULTI (N = 14)	ADOLESCENTI (N = 16)
Percentuale di scelte rischiose	46 (28)	51 (27)
Variabilità (DS) delle scelte rischiose vs oculate (%)	40 (17)	38 (16)
Tempo di reazione per le scelte rischiose (10 e 30%) (ms)	1587,4 (293,8)	1439,7 (229,1)
Tempo di reazione per le scelte oculate (70 e 90%) (ms)	1463,5 (261,5)	1587,9 (237,7)

Tabella 1. Prestazione negli adolescenti e negli adulti

Esecuzione del compito negli adulti e negli adolescenti: media (deviazione standard) e variabilità (deviazione standard) della percentuale di scelte rischiose (sono stati scelti un numero di volte pari a 10 e di opzioni pari a 30 rispetto al numero totale di presentazioni sulle ruote 10/90% e 30/70%); tempo di reazione medio (deviazione standard) (ms) per la scelta di opzioni rischiose (10 e 30%) e per la scelta di opzioni prudenti (70 e 90%).

ROI ACC (cfr. Tabelle 2-3) – Nei soggetti considerati come gruppo, al momento di operare decisioni rischiose, veniva reclutata l'ACC dorsale (BA 24, estendentesi dorsalmente alla BA 6) (Tabella 2). Sia negli adolescenti, sia negli adulti, il reclutamento di tale area è avvenuto bilateralmente, ma l'attivazione negli adole-

scenti tendeva ad essere più intensa nel lato sinistro, e più anteriore e ventrale (coordinate *MNI* x, y, z in mm: adolescenti, -12, 56, -2; adulti, 0, 4, 26). Un confronto diretto evidenziava un'attivazione bilaterale, complessivamente più accentuata negli adulti che non negli adolescenti, nell'*ACC* dorsale (coordinate *MNI* x, y, z in

	OFC/VLPFC SIN			OFC/ VLPFC DX				
	equivk	P voxel	Т	x, y, z	equivk	P voxel	Т	x ,y ,z
Gruppo combinato	19	0,000	4,78	-38 18 2	4	0,002	3,60	52 24 -4
Adolescenti	19	0,008	2,92	-38 22 4	-	-	-	-
Adulti	13	0,000	4,73	-42 14 -2	4	0,003	3,30	52 24 -4
	ACC SIN			ACC DX				
Gruppo combinato	19	0,005	3,16	-2 0 30	19	0,005	3,10	2 14 46
Adolescenti	19	0,007	2,97	-12 56 -2	16	0,037	2,18	2 36 20
Adulti	19	0,004	3,28	0 4 26	19	0,006	3,08	4 26 32

Tabella 2. Attivazione delle ROI nel campione combinato ed in ciascun gruppo separatamente

Attivazione della regione di interesse nel contrasto [Scelta 1030>7090] per il gruppo combinato (n = 30), e per gli adolescenti (n = 16) e gli adulti (n = 14) separatamente. Le regioni di interesse includono le cortecce prefrontali orbitali/ventrolaterali sinistra e destra (OFC/VLPFC SIN, OFC/VLPFC DX) e le cortecce cingolate anteriori sinistra e destra (ACC SIN, ACC DX). I risultati dimostrano significative attivazioni (P < 0.05 corretto per un piccolo volume) in piccole regioni di interesse (sfere di 3 mm di diametro) centrate sui voxel di picco rivelatisi significativamente attivati dalle scelte rischiose, vs le scelte oculate, nel gruppo combinato, negli adolescenti e negli adulti, rispettivamente. L'equivk è la dimensione di un cluster di voxel, e x, y, e z (mm) sono le coordinate del voxel di picco basato sul template cerebrale fornito dall'Istituto Neurologico di Montreal (MNI). Nessuna regione di interesse ha mostrato attivazione significativamente maggiore durante l'effettuazione di scelte oculate (70-90%), rispetto a quella di scelte rischiose (10-30%), in nessuno dei gruppi.

ADULTI > ADOLESCENTI							
	equivk	P voxel	Т	x, y, z			
OFC/VLPFC SIN	13	0,011	2,80	-44 14 -4			
OFC/VLPFC DX	-	-	-	-			
ACC SIN	19	0,044	2,09	-2 26 30			
ACC DX	19	0,044	2,09	2 26 30			
	ADOLESCENTI > ADULTI						
OFC/VLPFC SIN	-	-	-	-			
OFC/VLPFC DX	-	-					
ACC VENTR SIN	19	0,046	2,06	-2 38 2			
ACC DX	-	-	-	-			

Tabella 3. Differenze di gruppo nell'attivazione delle ROI

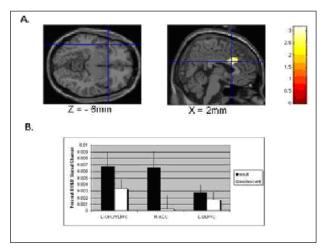


Figura 3.

Maggiori attivazioni negli adulti, rispetto agli adolescenti, per il contrasto (scelta 10/30 meno scelta 70/90) nelle regioni di interesse della corteccia prefrontale orbitofrontale/ventrolaterale laterale (*OFC/VLPFC*) e della corteccia cingolata anteriore (*ACC*). Il riquadro A. in alto illustra l'attivazione regionale nell'*OFC/VLPFC* sinistra (coordinate x, y, z dell'*MNI*: -44, 14, -6 mm), e nell'*ACC* destra (coordinate x, y, z dell'*MNI*: 2, 26 e 30), resa su un'immagine T1 di un solo soggetto implementata in SPM99. Il riquadro B. in basso illustra la frazione media delle modificazioni del segnale *BOLD* per gruppo, negli adulti e negli adolescenti, ai picchi di *voxel* individuati nel riquadro A. È stata inclusa anche la corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (*DLPFC*, coordinate x, y, z dell'*MNI*: -26, 24, 46) come regione di controllo, per verificare la specificità regionale delle differenze di gruppo.

mm: adulti > adolescenti, *ACC*, 2, 26, 30; *BA* 32, cfr. Figura 3, Tabella 3). Negli adolescenti l'attivazione era più intensa, rispetto agli adulti, nell'*ACC* ventrale (adolescenti > adulti, *ACC* sinistra, -2, 38, 2; *BA* 24). Al confronto tra scelta oculata e scelta rischiosa, non si riscontrava alcuna attivazione rilevabile. In tale contrapposizione (sicura > rischiosa), infatti, non è stato evidenziato

alcun maggior reclutamento negli adolescenti, rispetto agli adulti.

Correlazioni con la prestazione (cfr. Tabella 4) – Per la combinazione di tutti i soggetti, è stato rilevato che il numero di scelte rischiose era negativamente correlato con l'attivazione dell'*OFC/VLPFC* sinistra e dell'*ACC* bilaterale (Tabella 4). Per gruppo, il punteggio di prestazione in esame era negativamente correlato con l'attivazione dell'*OFC/VLPFC* sinistra negli adulti e negli adolescenti, e dell'*ACC* bilaterale nei soli adolescenti (Tabella 4). Gli specifici siti di attivazione correlati con la prestazione erano molto prossimali a quelli per i quali si evidenziavano differenze di gruppo significative (come illustrato nella Figura 4). Infine, queste correlazioni non differivano in modo significativo tra adolescenti ed adulti.

Corteccia prefrontale dorsolaterale (cfr. Figura 3)

– In ossequio a una ancora maggiore specificità, è stata inoltre esaminata una regione di interesse (*ROI*) che includeva la corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra. Nel gruppo combinato, come pure in ciascun gruppo considerato separatamente, era presente una significativa attivazione, ma non è stato possibile rilevare alcuna differenza di gruppo (cfr. Figura 3, coordinate *MNI* x, y, z in mm: -26, 24, 46).

Amigdala e corpo striato ventrale – Entrambe queste regioni sono risultate significativamente attivate nel campione combinato, come pure in ciascun gruppo esaminato separatamente in base alla scelta di opzioni rischiose *vs* opzioni prudenti. Tuttavia, tale attivazione non differiva tra adolescenti ed adulti. I presenti risultati vengono riportati per completezza, ma non saranno discussi qui di seguito.

		OFC/VLPFC S	IN		OFC/ VLPFC DX		
	equivk	Т	x, y, z	equivk	Т	х, у ,z	
Gruppo combinato	10	2,02	-38 14 -4	-	-	-	
Adolescenti	10	3,56	-28 60 -2	11	2.02	46 36 -4	
Adulti	16	2,1	-48 18 0	-	-	-	
	ACC SIN			ACC DX			
Gruppo combinato	19	2.87	-4 38 22	19	2,60	2 38 24	
Adolescenti	19	2,62	-6 40 20	19	2,39	2 38 24	
Adulti	-	-	-	-	-	-	

Tabella 4. Correlazioni dell'attivazione delle ROI * Prestazione

Picchi di significativa correlazione negativa tra attivazione delle *ROI* nella [Scelta 1030>7090] e percentuale di scelte rischiose per tutti i soggetti combinati, e per gli adulti e gli adolescenti, separatamente. I risultati dimostrano significative attivazioni (*P* < 0,05 corretto per un piccolo volume) in piccole regioni di interesse (sfere di 3 mm di diametro) centrate sui *voxel* di picco significativamente attivati nelle correlazioni negative del gruppo combinato, degli adolescenti e degli adulti, rispettivamente. Le regioni di interesse includono le cortecce prefrontali orbitali/ventrolaterali sinistra e destra (*OFC/VLPFC* SIN, *OFC/VLPFC* DX) e il giro cingolato anteriore sinistro e destro (*ACC* SIN, *ACC* DX). L'equivk è la dimensione di un *cluster* di *voxel*, e x, y, e z (mm) sono le coordinate del *voxel* di picco basato sul *template* cerebrale fornito dall'Istituto Neurologico di Montreal (*MNI*).

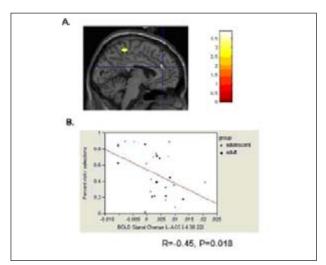


Figura 4.Diagramma di dispersione della correlazione negativa tra assunzione di rischio percentuale e modificazione percentuale del segnale *BOLD* nella corteccia cingolata anteriore destra, all'interno del gruppo considerato nella sua totalità.

DISCUSSIONE

Il presente è il primo articolo che prenda in esame le differenze osservabili nell'attivazione cerebrale tra adolescenti e adulti mentre attuano decisioni finalizzate ad ottenere ricompense di entità e probabilità variabili. In questo studio, è stato da noi utilizzato un compito decisionale inerente a una scelta monetaria, che ha consentito di effettuare l'analisi della scelta di un'opzione prescindendo dall'anticipazione dell'outcome o dalla risposta alla ricompensa. In base a modelli di discontinuità evolutive delle strutture cerebrali correlate con la ricompensa (Ernst et al., 2006; Bjork et al., 2004; van Leijenhorst et al., 2006; Galvan et al., 2006), è stato da noi predetto che negli adolescenti si sarebbe evidenziata una minore attivazione che non negli adulti, all'interno di un sistema – che include l'OFC/VLPFC e l'ACC – che contribuisce al controllo del comportamento. Generalmente, i dati hanno supportato questa previsione: la scelta di un'opzione rischiosa è infatti risultata associata a un'attivazione dell'OFC/VLPFC e dell'ACC significativamente maggiore negli adulti, rispetto agli adolescenti. In aggiunta, i punteggi di prestazione relativi all'assunzione di rischi negli adolescenti, negli adulti, nonché nel campione considerato nella sua totalità, sono risultati negativamente correlati con la presenza di attività nelle aree di interesse. Tuttavia, altre regioni della corteccia frontale (corteccia prefrontale dorsolaterale) non hanno evidenziato differenze in funzione dell'età, dimostrando in tal modo la specificità regionale dell'effetto considerato.

Adulti e adolescenti hanno riportato una prestazione simile, durante il compito loro assegnato: hanno effettuato un numero simile di scelte rischiose e vinto somme complessive di denaro simili. Tuttavia, la percentuale di scelte rischiose ad un livello di rischio moderato (opzione

del 30% nella condizione in cui erano disponibili le percentuali del 30 e del 70%) è risultata negativamente correlata in modo significativo con l'età, e ciò indica che probabilmente, in un campione più ampio, sarebbe stato possibile rilevare differenze di gruppo più consistenti. Il riscontro di un margine di differenza relativamente scarso nei comportamenti volti ad assumere rischi è stato piuttosto sorprendente, data la propensione degli adolescenti a correre rischi (Arnett, 1992). Tuttavia, in un campione di dimensioni simili a quelle del campione presentato in questo studio, è stato da noi dimostrato che, quando il compito veniva somministrato ambulatorialmente, cioè, in un ambiente meno stressante che non nello scanner (dati non pubblicati, disponibili su richiesta), adolescenti sani (n = 19; età media, 13,5 anni) prendevano decisioni più rischiose di quanto non fossero quelle effettuate da adulti sani (n = 11; età media, 29,7 anni), F(1,28) = 46,7, P = 0,02.

Recentemente, l'attivazione cerebrale implicata nel comportamento correlato con la ricompensa è stata analizzata negli adolescenti in cinque diversi studi (May et al., 2004; Bjork et al., 2004; van Leijenhorst et al., 2006; Ernst et al., 2005; Galvan et al., 2006). Utilizzando in bambini ed adolescenti un compito inerente a una remunerazione in denaro, basato sul tentativo di indovinare una carta da gioco, May e colleghi (2004) hanno riscontrato che il corpo striato ventrale, l'OFC mediale e laterale, e l'ACC erano maggiormente attivi durante le prove in cui era prevista una ricompensa che non in quelle che prevedevano una penalità o non prevedevano né ricompense, né penalità (neutre). Ciò è in linea con quanto riscontrato in precedenza, utilizzando il medesimo compito, in soggetti adulti (Delgado, Nystrom, Fissell, Noll, Fiez, 2000). Questa osservazione induce a ritenere che negli adolescenti, durante il processo di elaborazione attinente alla ricompensa, si attivino circuiti simili a quelli attivati negli adulti. Nel secondo studio (Bjork et al., 2004), per effettuare un confronto diretto tra adulti e adolescenti, è stato utilizzato un compito inerente a una remunerazione in denaro basato sui tempi di reazione, ed è stato riscontrato che negli adolescenti il reclutamento del corpo striato ventrale e dell'insula di destra, nell'aspettativa di possibili vincite, era minore. L'attività neurale nella risposta agli *outcome* non differiva tra i gruppi. Bjork et al. (2004) hanno concluso che gli adolescenti potrebbero mettere in atto un comportamento correlato con la ricompensa nel quale la componente motivazionale è debole, ma non lo è quella consumatoria, e che la loro propensione a correre rischi potrebbe appunto andare a compensare i bassi livelli di attività delle strutture cerebrali implicate nei processi motivazionali.

Van Leijenhorst (2006) ha esaminato l'attivazione neurale associata alla scelta dell'opzione per la quale era più probabile l'esito (*outcome*) positivo. Rispetto agli adulti (18-26 anni), i bambini (9-12 anni) hanno mostrato una maggiore attivazione dell'*ACC* dorsale, e non

sono state osservate differenze nell'attivazione della corteccia orbitofrontale mediale quando sono state effettuate scelte tra due outcome meno probabili (possibilità di vincere un punto: 33% vs 66%, o 44% vs 55%) vs scelte tra due outcome più probabili (possibilità di vincere un punto: 11% vs 88%, o 22% vs 77%). L'analisi delle differenze di gruppo relativa alla scelta non includeva l'OFC laterale. Gli Autori hanno ipotizzato che la maggiore attivazione dell'ACC potrebbe riflettere un maggior grado di conflitto di risposta nei bambini, rispetto agli adulti, durante il processo decisionale in condizioni di incertezza. Inoltre, nei bambini il reclutamento dell'OFC laterale si è rivelato maggiore in caso di feedback negativo che non di feedback positivo, rispetto agli adulti, e ciò sembra deporre per un'aumentata sensibilità alla perdita. In antitesi con detto studio, un lavoro di Galvan et al. (2006) ha riportato una ridotta attivazione dell'OFC laterale nella risposta alle ricompense in adolescenti e bambini, rispetto agli adulti. Oltre ai diversissimi paradigmi usati negli studi citati (p.e., processo decisionale basato principalmente sulla probabilità vs tempi di reazione basati sull'outcome di ricompensa appresa), la discrepanza tra i risultati può forse riflettere differenti traiettorie evolutive delle risposte a feedback negativi vs feedback positivi. Peraltro, analogamente a quanto descritto da Ernst et al. (2005) nel loro studio, Galvan et al. hanno riportato un'aumentata attivazione del nucleo accumbens nella risposta alle ricompense osservata negli adolescenti, rispetto agli adulti.

Precedentemente, infine, usando il medesimo campione utilizzato in questo studio, il nostro gruppo (Ernst et al., 2005) aveva evidenziato le differenze di attivazione cerebrale tra adolescenti ed adulti nella risposta agli *out*come (fase consumatoria). Il reclutamento del nucleo accumbens sinistro, che è associato prevalentemente al processo di elaborazione attinente alla ricompensa (Di Chiara, Bassareo, Fenu, De Luca, Spina, Cadoni, Acquas, Carboni, Valentini, Lecca, 2004), era maggiore negli adolescenti, mentre negli adulti era maggiore l'implicazione dell'amigdala sinistra, che è associata prevalentemente all'evitamento (LeDoux, 2000). Ciò sembra indicare che la tendenza degli adolescenti a correre rischi possa parzialmente attribuirsi ad una loro più spiccata sensibilità alla ricompensa, mentre negli adulti aumenta la sensibilità al danno. Infatti, durante l'esecuzione del compito in oggetto, gli adolescenti, quando è stato chiesto loro di dare una valutazione di come si sentissero dopo aver ricevuto il feedback, tendenzialmente riportavano di sentirsi felici più di quanto lo riportassero gli adulti, se avevano vinto, e meno turbati di quanto si dichiarassero gli adulti, se non avevano vinto (dati non mostrati). Considerati nell'insieme, i cinque studi discussi indicano che, negli adulti e negli adolescenti, durante la prestazione correlata con la ricompensa vengono implicate reti neurali simili, ma in minore o maggior misura. È necessario comprendere le discrepanze tra questi

studi alla luce delle differenze nelle caratteristiche del campione, inclusi i *range* di età, nonché le dimensioni, i paradigmi (p.e., compito inerente ai tempi di reazione, come in Bjork *et al.*, *vs* compito decisionale, come in Ernst *et al.*) e i metodi di analisi.

Il presente studio amplia i nostri precedenti risultati ed esamina l'attività delle strutture regolatrici corticali in una fase più precoce del processo decisionale: la formazione di una preferenza tra due opzioni, e l'attuazione di tale preferenza (Ernst and Paulus, 2005). Quando adulti e adolescenti sono stati comparati direttamente, è stata osservata una robusta attivazione dell'OFC/VLPFC laterale (BA 47, incluso l'opercolo frontale) e dell'ACC dorsale (BA 32), maggiormente evidente negli adulti. Inoltre, nell'OFC/VLPFC, detta attivazione era negativamente correlata con la prestazione legata all'assunzione di rischi, nel campione considerato nella sua totalità come in ciascun gruppo considerato separatamente, mentre l'attivazione dell'ACC era negativamente correlata con la prestazione legata all'assunzione di rischi nel gruppo combinato e negli adolescenti, bilateralmente. Tale risultato si contrappone a quanto riscontrato da van Leijenhorst et al. (2006), e cioè una riduzione dell'attivazione dell'ACC (BA 24) durante il processo di scelta di opzioni incerte negli adulti, rispetto ai bambini. Questa discrepanza potrebbe far luce sul ruolo dell'età, della pubertà e delle caratteristiche paradigmatiche nella modulazione dei circuiti di controllo cognitivo. Van Leijenhorst et al. (2006), nel loro studio, hanno analizzato un gruppo di bambini di età inferiore (11,3 anni) a quella dei bambini osservati nel nostro studio (13,2 anni), e hanno testato un paradigma più semplice che non alterava l'entità degli esiti (outcome) per incrementare la salienza del rischio. Studi futuri saranno certamente in grado di spiegare l'effetto di questi parametri di studio sulle differenze correlate con l'età nelle risposte neurali ai processi decisionali associati a scelte rischiose.

Studi neuropsicologici, della lesione, e di *neuroima-ging* funzionale nell'uomo hanno individuato l'*OFC/VLPFC* (Arana *et al.*, 2003; Elliott *et al.*, 1999; Ernst *et al.*, 2002; Paulus *et al.*, 2001; Rogers *et al.*, 1999; Walton *et al.*, 2004; Rushworth, Buckley, Gough, Alexander, Kyriazis, McDonald, Passingham, 2005; Elliott, Rees, Dolan, 1999) e l'*ACC* (Bush *et al.*, 2002; Ernst *et al.*, 2004; Rogers *et al.*, 2004; Walton *et al.*, 2004; Williams *et al.*, 2004) quali substrati neurali fondamentali dei processi di *decision-making*. Spesso modulate sia dal rischio (Critchley *et al.*, 2001; Cohen *et al.*, 2005), sia dalla ricompensa (Rogers *et al.*, 2004), tali strutture si presume siano intese a supportare funzioni specifiche, specializzate per sottoregione (*e.g.*, *OFC* laterale *vs* mediale, *ACC* dorsale *vs* ventrale).

Di norma, l'OFC/VLPFC laterale è implicata nell'inibizione della risposta e nella flessibilità cognitiva (Nagahama et al., 2001; Casey et al., 2001; Cools et al., 2002; O'Doherty et al., 2003), rivelando il proprio ruolo

nel controllare l'azione in un contesto conflittuale (O'-Doherty et al., 2003; Schoenbaum, Roesch, 2005). L'OFC/VLPFC continua ad evolversi durante tutta l'infanzia e l'adolescenza, ed è fortemente connessa con altre aree frontali e limbiche; ciò si dimostra di particolare utilità per l'integrazione di informazioni affettive e non affettive (Happaney, Zelazo, Stuss, 2004). Una ritardata maturazione di queste strutture, come suggerito dai presenti risultati, potrebbe concorrere a quella difficoltà di controllo del processo decisionale in funzione delle potenziali conseguenze, che tanto comunemente si osserva negli adolescenti (Chambers et al., 2003).

È importante notare che, in questo studio, quasi sempre l'attivazione dell'OFC/VLPFC si estendeva, posteriormente e superiormente, all'interno dell'insula anteriore. Generalmente, si ritiene che l'insula sia implicata nella rilevazione ed interpretazione degli stati corporei interni (Craig, 2002; Bar-On, Tranel, Denburg, Bechara, 2003; Paulus, Rogalsky, Simmons, Feinstein, Stein, 2003), particolarmente durante la presentazione di falsi stimoli (Sanfey, Rilling, Aronson, Nystrom, Cohen, 2003) o di stimoli avversivi (Adolphs, 2002). La rappresentazione neurale degli stati fisici può attivare circuiti motivazionali (p.e., corpo striato ventrale) che determinano l'adozione o l'evitamento di comportamenti volti all'assunzione di rischi (Craig, 2002). Ciò è in linea con l'osservazione che, durante i compiti decisionali, l'insula attivata contemporaneamente spesso all'OFC/VLPFC, ed analogamente modulata dal rischio o dalla ricompensa (Ernst, Bolla, Mouratidis, Contoreggi, Matochik, Kurian, Cadet, Kimes, London, 2002; Critchley, Mathias, Dolan, 2001; Paulus, Feinstein, Leland, Simmons, 2005; O'Doherty et al., 2003). I risultati da noi riportati sembrano dunque supportate per il fatto che l'attivazione dell'insula anteriore si verifichi sia negli adulti, sia negli adolescenti, durante i processi di decision-making, ma che tale attivazione sia più intensa negli adulti. Ciò va a corroborare quanto riscontrato in precedenza riguardo alle differenze correlate con l'età nella funzione del circuito deputato all'evitamento del danno (Ernst et al., 2005).

L'ACC è stata associata a un notevole numero di funzioni di controllo cognitivo ed affettivo segregate in regioni (Bush, Luu, Posner, 2000). La porzione dorsale (BA 24, 32) è comunemente ritenuta essere l'ACC "cognitiva", ed è implicata nel monitoraggio del comportamento relativo ai conflitti di risposta (Krawczyk, 2002; Kerns, Cohen, MacDonald, III, Cho, Stenger, Carter, 2004; e.g., Bush, Vogt, Holmes, Dale, Greve, Jenike, Rosen, 2002). La porzione ventrale (BA 24, 25, 32 e 33), di contro, è considerata come l'ACC "affettiva", ed è prevalentemente implicata nella rappresentazione della salienza emotiva degli stimoli (Phillips, Drevets, Rauch, Lane, 2003). Un precedente lavoro ha dimostrato il reclutamento di entrambe queste regioni nell'ambito di studi condotti sui processi di ricompensa (e.g., Cohen,

Heller, Ranganath, 2005; Rogers, Ramnani, Mackay, Wilson, Jezzard, Carter, Smith, 2004) e sulla scelta di opzioni (e.g., Ernst et al., 2004; Williams, Bush, Rauch, Cosgrove, Eskandar, 2004; Hadland, Rushworth, Gaffan, Passingham, 2003). I correnti risultati dimostrano l'attivazione dell'ACC dorsale, e ciò è in linea con quanto riportato in un precedente studio che utilizzava lo stesso compito (Ernst et al., 2004), e con registrazioni singleunit (cioè, da un solo neurone) effettuate nell'uomo, che dimostrano il ruolo dell'ACC dorsale nel collegare le informazioni riguardanti la ricompensa con le appropriate azioni (Williams et al., 2004). L'attivazione dell'ACC dorsale indica che il compito della "Ruota della Fortuna" mette alla prova la capacità cognitiva, con particolare riguardo all'abilità di risolvere i conflitti per passare all'azione, piuttosto che il processo di elaborazione emotiva della salienza dello stimolo.

È inoltre interessante il fatto che una regione ventrale dell'ACC si sia dimostrata più attiva negli adolescenti che non negli adulti sottoposti ad effettuare scelte rischiose. L'ipotesi da noi avanzata al riguardo è che l'aumento dell'attivazione di questa regione negli adolescenti possa riflettere una maggiore sensibilità agli stimoli emotivi, fattore che può anche contribuire ad un comportamento volto all'assunzione di rischi (Ernst et al., 2005), nonché al ben noto picco di insorgenza dei disturbi dell'umore in questa fascia di età (Glied, Pine, 2002b).

Si rende tuttavia necessario menzionare qui numerosi ammonimenti. In primo luogo, il range di età per il campione di adolescenti è compreso tra la prima e la tarda adolescenza. È importante che, in studi futuri, siano inclusi anche bambini più piccoli, in modo da poter meglio caratterizzare la maturazione iniziale dei circuiti neurali che sottendono al controllo cognitivo. In secondo luogo, ciascun evento di scelta è preceduto da un evento di feedback ad un intervallo fisso di 1 secondo (ITI), che probabilmente fa sì che l'attivazione feedback-correlata influenzi l'attivazione scelta-correlata. Tuttavia, questo effetto viene attenuato dal fatto che il feedback comprendeva una quantità di differenti condizioni (vincite e perdite associate a ruote diverse e a differenti scelte) che sono state assegnate secondo un criterio casuale e che, pertanto, è improbabile possano dare luogo a un bias sistematico. In terzo luogo, sebbene le varie opzioni siano caratterizzate in funzione del rischio, sono però discordanti circa il valore atteso. Ad esempio, l'opzione del 30% ha un valore atteso (expected value-EV) pari a 60 (probabilità del 30% x entità della ricompensa pari a \$2), rispetto all'opzione del 70%, che ha un EV pari a 70 (probabilità del 70% x entità della ricompensa pari a \$1). Analogamente, l'opzione del 90% ha un EV pari a 45, e l'opzione del 10%, un EV pari a 40. Due sono i motivi che riducono l'eventuale apporto dell'EV ai risultati. Primo, le differenze dette sono relativamente contenute, ed è quindi improbabile che possano essere responsabili di differenze di attivazione significative. Secondo,

il nostro intento era predire una correlazione positiva tra attivazione ed EV, dato che l'EV rappresenta il valore di ricompensa finale di un *outcome* potenziale. Ciò è in contraddizione con quanto da noi riscontrato, e cioè che l'opzione il cui EVè inferiore (scelta rischiosa) è associata ad un'attivazione maggiore di quella associata all'opzione il cui EVè più elevato (scelta oculata). Inoltre, in un recente studio, è stato da noi dimostrato che l'attivazione dell'ACC era indotta dal conflitto, piuttosto che dalla rappresentazione del valore di ricompensa (Smith $et\ al.$, in via di revisione).

In conclusione, i presenti risultati dimostrano che negli adulti le strutture prefrontali vengono coinvolte in misura maggiore che non negli adolescenti durante la valutazione di differenti opzioni e l'effettuazione di scelte ad alto rischio, e che tale coinvolgimento è negativamente correlato con le scelte rischiose. Questa differenza nell'attivazione di aree cerebrali, unitamente ai precedenti risultati, deponenti per un reclutamento differenziale dei circuiti che sottendono al comportamento di approccio (favorito negli adolescenti) ed al comportamento di evitamento (favorito negli adulti) (Ernst et al., 2005), può spiegare la propensione per l'assunzione di

rischi e per la ricerca di novità in questa fascia d'età. Le modificazioni evolutive dei principali centri nervosi, e la plasticità neurale ad esse associata, durante questo periodo di transizione, suggeriscono inoltre che l'adolescenza può rivelarsi un momento di fondamentale importanza per attuare interventi finalizzati alla riduzione di comportamenti decisionali inadeguati.

Oltre a far luce sui substrati neurali dell'assunzione di rischi, questi risultati possono essere di ausilio per chiarire i processi implicati nell'eziologia dei disturbi dell'umore e dell'ansia, molti dei quali compaiono per la prima volta durante l'adolescenza (Chambers et al., 2003; Pine, Cohen, Gurley, Brook, Ma, 1998; Glied, Pine, 2002a) e possono essere il risultato di anomalie dei sistemi neurali che sottendono al processo di decisionmaking. Per poter stabilire deviazioni specifiche in tali popolazioni cliniche, deve prima essere caratterizzato lo sviluppo normale. Il presente studio costituisce un primo passo verso questo traguardo. La futura ricerca che si serva di compiti come quello da noi utilizzato non potrà che accrescere la nostra comprensione sia del processo normativo di sviluppo dell'adolescenza, sia dei suoi correlati patologici.

BIBLIOGRAFIA

- 1. [Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. Curr Opin Neurobiol 2002;12:169-177. [PubMed:12015233]
- 2. Arnett JJ. Reckless Behavior in adolescence: a developmental perspective. Developmental Review 1992;12:339-373.
- Bar-On R, Tranel D, Denburg NL, Bechara A. Exploring the neurological substrate of emotional and social intelligence. Brain 2003;126:1790-1800. [PubMed: 12805102]
- 4. Benthin A, Slovic P, Severson H. A psychometric study of adolescent risk perception. J Adolesc 1993;16:153-168. [PubMed: 8376640]
- 5. Bjork JM, Knutson B, Fong GW, Caggiano DM, Bennett SM, Hommer DW. Incentive-elicited brain activation in adolescents: similarities and differences from young adults. Journal of Neuroscience 2004;24:1793-1802. [PubMed: 14985419]
- 6. Buckner RL. Event-related fMRI and the hemodynamic response. Neuroimage 1998;6:373-377.

- 7. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends Cogn Sci 2000;4:215-222. [PubMed: 10827444]
- 8. Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, Rosen BR. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:523-528. [PubMed:11756669]
- 9. Byrnes JP. The development of decision-making. J Adolesc Health 2002;31:208-215. [PubMed:12470917]
- 10. Casey BJ, Forman SD, Franzen P, Berkowitz A, Braver TS, Nystrom LE, Thomas KM, Noll DC. Sensitivity of prefrontal cortex to changes in target probability: a functional MRI study. Hum Brain Mapp 2001;13:26-33. [PubMed: 11284044]
- 11. Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. Biol Psychol 2000;54:241-257. [PubMed: 11035225]
- 12. Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL, Schubert AB, Nystrom LE, Giedd JN, Castellanos FX, Haxby JV, Noll DC, Cohen JD, Forman SD, Dahl RE, Rapoport J. A Developmental Functional MRI Study of Prefrontal Activation during Performance of a Go-No-Go Task. The Journal of Cognitive Neuroscience 1997;9:835-847.
- 13. Chambers RA, Potenza MN. Neurodevelopment, impulsivity, and adolescent gambling. J Gambl Stud 2003;19:53-84. [PubMed: 12635540]
- 14. Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. Am J Psychiatry 2003;160:1041-1052. [PubMed:12777258]
- 15. Cohen MX, Heller AS, Ranganath C. Functional connectivity with anterior cingulate and orbitofrontale cortices during decision-making. Brain Res Cogn Brain Res 2005;23:61-70. [PubMed: 15795134]
- 16. Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW. Defining the Neural Mechanisms of Probabilistic Reversal Learning Using Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. Journal of Neuroscience 2002;22:4563-4567. [PubMed: 12040063]
- 17. Cox SM, Andrade A, Johnsrude IS. Learning to like: a role for human orbitofrontal cortex in conditioned reward. Journal of Neuroscience 2005;25:2733–2740. [PubMed: 15758183] Eshel et al. Page 11 Neuropsychologia. Author manuscript; available in PMC 2009 June 23.
- 18. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci 2002;3:655-666. [PubMed: 12154366]
- 19. Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ. Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. Neuron 2001;29:537-545. [PubMed: 11239442]
- 20. Crone EA, Bunge SA, Latenstein H, van der Molen MW. Characterization of Children's Decision Making: Sensitivity to Punishment Frequency, Not Task Complexity. Child Neuropsychol 2005;11:245-263. [PubMed: 16036450]
- 21. Delgado MR, Nystrom LE, Fissell C, Noll DC, Fiez JA. Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. J Neurophysiol 2000;84:3072-3077. [PubMed: 11110834]
- 22. Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, Acquas E, Carboni E, Valentini V, Lecca D. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. Neuropharmacology 2004;47:227-241. [PubMed: 15464140]
- 23. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. Biol Psychiatry 2000;48:813-829. [PubMed:11063977]
- 24. Durston S, Thomas KM, Yang Y, Ulug AM, Zimmerman RD, Casey BJ. A neural basis for the development of inhibitory control. Developmental Science 2002;5:F9-F16.
- 25. Elliott R, Newman JL, Longe OA, Deakin JF. Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. J Neurosci 2003;23:303-307. [PubMed: 12514228]
- 26. Elliott R, Rees G, Dolan RJ. Ventromedial prefrontal cortex mediates guessing. Neuropsychologia 1999;37:403-411. [PubMed: 10215087]
- 27. Ernst M, Bolla K, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, Kurian V, Cadet JL, Kimes AS, London ED. Decision-making in a risk-taking task: a PET study. Neuropsychopharmacology 2002;26:682-691. [PubMed: 11927193]
- 28. Ernst M, Grant SJ, London ED, Contoreggi CS, Kimes AS, Spurgeon L. Decision making in adolescents with behavior disorders and adults with substance abuse. Am J Psychiatry 2003;160:33-40. [PubMed: 12505799]
- 29. Ernst M, Nelson EE, Jazbec S, McClure EB, Monk CS, Leibenluft E, Blair J, Pine DS. Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. Neuroimage 2005;25:1279-1291. [PubMed: 15850746]
- 30. Ernst M, Nelson EE, McClure EB, Monk CS, Eshel N, Zarahn E, Leibenluft E, Zametkin AJ, Towbin K, Charney DS, Pine DS. Choice selection and reward anticipation: an fMRI study. Neuropsychologia 2004;42:1585-1597. [PubMed: 15327927]
- 31. Ernst M, Paulus MP. Neurobiology of decision-making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. Biol Psychiatry 2005;58:597-604. [PubMed: 16095567]
- 32. Ernst M, Pine DS, Hardin M. Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. Psychol Med 2006;36:299-312. [PubMed: 16472412]
- 33. Galvan A, Hare TA, Parra CE, Penn J, Voss H, Glover G, Casey BJ. Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. J Neurosci 2006 2006;26:6885-92.
- 34. Giedd JN. Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. Ann N Y Acad Sci 2004;1021:77-85. [PubMed: 15251877]
- 35. Glied S, Pine DS. Consequences and correlates of adolescent depression. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:1009-1014. [PubMed: 12361447]
- 36. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF III, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:8174-8179. [PubMed: 15148381]
- 37. Grunbaum JA, Kann L, Kinchen S, Ross J, Hawkins J, Lowry R, Harris WA, McManus T, Chyen D, Collins J. Youth risk behavior surveillance-United States, 2003. MMWR Surveill Summ 2004;53:1-96. [PubMed: 15152182]
- 38. Hadland KA, Rushworth MF, Gaffan D, Passingham RE. The anterior cingulate and reward-guided selection of actions. J Neurophysiol 2003;89:1161-1164. [PubMed: 12574489]
- 39. Happaney K, Zelazo PD, Stuss DT. Development of orbitofrontal function: current themes and future directions. Brain Cogn 2004;55:1-10. [PubMed: 15134839]
- 40. Hollingshead, AB. Four Factor Index of Social Status. Yale University Dept. of Sociology; 1975. Thesis/Dissertation
- 41. Holmes A, Friston KJ. Generalisability, random effects, and population inference. Neuroimage 1998;7
- 42. Hooper CJ, Luciana M, Conklin HM, Yarger RS. Adolescents' performance on the Iowa Gambling Task: implications for the development

- of decision making and ventromedial prefrontal cortex. Dev Psychol 2004;40:1148-1158. [PubMed: 15535763]
- 43. Kaufman J, Birmaher B, Brent DA, Ryan ND, Rao U. K-SADS-PL. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39:1208. [PubMed: 11026169]
- 44. Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW III, Cho RY, Stenger VA, Carter CS. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. Science 2004;303:1023-1026. [PubMed: 14963333]
- 45. Krawczyk DC. Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. Neurosci Biobehav Rev 2002;26:631-664. [PubMed: 12479840]
- 46. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. Prog Neurobiol 2004;72:341-372. [PubMed: 15157726]
- 47. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. Annu Rev Neurosci 2000;23:155-184. [PubMed: 10845062]
- 48. Luna B, Sweeney JA. Studies of brain and cognitive maturation through childhood and adolescence: a strategy for testing neurodevelopmental hypotheses. Schizophr Bull 2001;27:443-455. [PubMed:11596846]
- 49. Luna B, Sweeney JA. The emergence of collaborative brain function: FMRI studies of the development of response inhibition. Ann N Y Acad Sci 2004;1021:296-309. [PubMed: 15251900]
- 50. Luna B, Thulborn KR, Munoz DP, Merriam EP, Garver KE, Minshew NJ, Keshavan MS, Genovese CR, Eddy WF, Sweeney JA. Maturation of Widely Distributed Brain Function Subserves Cognitive Development. Neuroimage 2001;13:786-793. [PubMed: 11304075]
- 51. Marsh R, Zhu H, Schultz RT, Quackenbush G, Royal J, Skudlarski P, Peterson BS. A developmental fMRI study of self-regulatory control. Hum Brain Mapp. 2006
- 52. May JC, Delgado MR, Dahl RE, Stenger VA, Ryan ND, Fiez JA, Carter CS. Event-related functional magnetic resonance imaging of reward-related brain circuitry in children and adolescents. Biol Psychiatry 2004;55:359-366. [PubMed: 14960288]
- 53. Nagahama Y, Okada T, Katsumi Y, Hayashi T, Yamauchi H, Oyanagi C, Konishi J, Fukuyama H, Shibasaki H. Dissociable Mechanisms of Attentional Control within the Human Prefrontal Cortex. Cerebral Cortex 2001;11:85-92. [PubMed: 11113037]
- 54. O'Doherty J, Critchley H, Deichmann R, Dolan RJ. Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. Journal of Neuroscience 2003;23:7931-7939. [PubMed: 12944524]
- 55. Overman WH, Frassrand K, Ansel S, Trawalter S, Bies B, Redmond A. Performance on the IOWA card task by adolescents and adults. Neuropsychologia 2004;42:1838-1851. [PubMed: 15351632]
- 56. Paulus MP, Feinstein JS, Leland D, Simmons AN. Superior temporal gyrus and insula provide response and outcome-dependent information during assessment and action selection in a decision-making situation. Neuroimage 2005;25:607-615. [PubMed: 15784440]
- 57. Paulus MP, Rogalsky C, Simmons A, Feinstein JS, Stein MB. Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. Neuroimage 2003;19:1439-1448. [PubMed: 12948701]
- 58. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. Biol Psychiatry 2003;54:504-514. [PubMed: 12946879]
- 59. Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. Arch Gen Psychiatry 1998;55:56-64. [PubMed:9435761]
- 60. Rogers RD, Ramnani N, Mackay C, Wilson JL, Jezzard P, Carter CS, Smith SM. Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. Biol Psychiatry 2004;55:594-602. [PubMed: 15013828]
- 61. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, Andrew C, Bullmore ET. Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. Neurosci Biobehav Rev 2000;24:13-19. [PubMed: 10654655]
- 62. Rushworth MF, Buckley MJ, Gough PM, Alexander IH, Kyriazis D, McDonald KR, Passingham RE. Attentional selection and action selection in the ventral and orbital prefrontal cortex. J Neuroscience 2005;25:11628-11636.
- 63. Sanfey AG, Rilling JK, Aronson JA, Nystrom LE, Cohen JD. The neural basis of economic decision-making in the Ultimatum Game. Science 2003;300:1755-1758. [PubMed: 12805551]
- 64. Schapiro MB, Schmithorst VJ, Wilke M, Byars AW, Strawsburg RH, Holland SK. BOLD fMRI signal increases with age in selected brain regions in children. Neuroreport 2004;15:2575-2578. [PubMed:15570155]
- 65. Schoenbaum G, Roesch M. Orbitofrontal cortex, associative learning, and expectancies. Neuron 2005;47:633-636. [PubMed: 16129393]
- 66. Segal DL, Hersen M, Van Hasselt VB. Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-III-R: an evaluative review. Compr Psychiatry 1994;35:316-327. [PubMed: 7956189]
- 67. Segalowitz SJ, Davies PL. Charting the maturation of the frontal lobe: an electrophysiological strategy. Brain Cogn 2004;55:116-133. [PubMed: 15134847]
- 68. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. Neurosci Biobehav Rev 2000;24:417-463. [PubMed: 10817843]
- 69. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) I: History, rationale, and description. Arch Gen Psychiatry 1992;49:624-629. [PubMed: 1637252]
- 70. Steinberg L. Risk taking in adolescence: what changes, and why? Ann N Y Acad Sci 2004;1021:51-58. [PubMed: 15251873]
- 71. Steinberg, L.; Dahl, RE.; Keating, D.; Kupfer, D.; Masten, A.; Pine, DS. Psychopathology in adolescence: integrating affective neuroscience with the study of context. Cicchetti, D., editor. New York: Wiley; 2005.
- 72. Talairach, J.; Tournoux, P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme Medical Publishers Inc.; 1988.
- 73. Tamm L, Menon V, Reiss AL. Maturation of brain function associated with response inhibition. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1231-1238. [PubMed: 12364845]
- 74. Tremblay L, Schultz W. Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. Nature 1999;398:704-708. [PubMed: 10227292]
- 75. van Leijenhorst L, Crone EA, Bunge SA. Neural correlates of developmental differences in risk estimation and feedback processing. Neuropsychologia 2006;44:2158-2170. [PubMed: 16574168] In Press
- 76. Vogt BA, Nimchinsky EA, Vogt LJ, Hof PR. Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. J Comp Neurol 1995;359:490-506. [PubMed: 7499543]
- 77. Williams ZM, Bush G, Rauch SL, Cosgrove GR, Eskandar EN. Human anterior cingulate neurons and the integration of monetary reward with motor responses. Nat Neurosci 2004;7:1370-1375. [PubMed: 15558064]
- 78. Zarahn E. Testing for neural responses during temporal components of trials with BOLD fMRI. Neuroimage 2000;11:783-796. [PubMed: 10860802