

Sviluppo cerebrale, processi decisionali e psicopatologia in adolescenza

Brain development, decision-making and psychopathology in adolescence

M. POLETTI

Accademia di Neuropsicologia
dello Sviluppo, Parma;
UOC Neurologia, Ospedale Versilia,
Lido di Camaiore (LU)

Key words

Adolescent brain development • Decision-making • Risk-taking behaviours

Correspondence: Dr. Michele Poletti, UOC Neurologia, Ospedale Unico della Versilia, via Aurelia 335, Lido di Camaiore (LU), Italy
Tel. +39 0584 6059539
michele.poletti@tin.it

Summary

Aims

Both epidemiologic data and everyday life experience show that adolescents adopt risk-taking behaviours, that increase the morbidity and mortality rates, despite a general body strengthening. This phenomenon could suggest the presence of a still immature capacity of judgement and evaluation of consequences of one own actions. Recent evidence, from neuroscience, gives a possible explanation for this kind of adolescent behaviour. New studies on neuroeconomics describe the prefrontal cortex as one of the most important centres of the neural circuits involved in decision-making. Longitudinal studies with structural neuroimaging techniques show that the prefrontal cortex undergoes important changes during adolescence, in terms of synapse number and myelination. If affective executive functions, especially decision-making processes, are based on prefrontal cortex areas that mature during adolescence, it is possible to deem that adolescent decision-making is still a work in progress, and this could contribute to better explain their risk-taking behaviours. These data then have to be related with the several psychopathological disorders with an adolescence onset.

Methods

The author first analyzed the evidence from the literature (PubMed, PsycInfo) regarding adolescent brain development and the neural basis of decision-making in healthy and brain-damaged subjects. Particular attention was focused on the recent findings from the new interdisciplinary field of neuroeconomics. Literature regarding the cognitive, affective and behavioural correlates of adolescent brain development was then analyzed and summarized.

Results

Current evidence suggests that the adolescent brain undergoes a marked structural and functional maturation, due to processes of myelination and synaptic pruning. These brain changes lead to maturation also of cognitive and affective processes based on the prefrontal cortex, the cortical area that undergoes the strongest and longest change, until early adulthood. Decision-making skills develop during adolescence but performances in choice tasks show a preference for immediate rewards despite possible higher or more remunerative rewards. Some implications of these immature decision-making skills are discussed, based on preliminary models that attempt to take into account these new empirical data and to link them with adolescence-onset psychopathologies.

Conclusions

Further research is needed to better understand the maturational patterns of decision-making skills during adolescence towards adult-like levels of performances. These empirical data then need to be integrated in a more complex model that explains risk-taking behaviours of adolescents. A partially unexplored field is the study of how the cognitive and affective processes based on prefrontal cortex mature in subjects with developmental psychopathologies like conduct disorder, attention deficit disorder with hyperactivity, mood and anxiety disorders. Then further research is needed to establish the efficacy of programs that try to improve adolescent behaviours by a prolonged executive function training.

Introduzione

Sia i dati epidemiologici sia la comune esperienza quotidiana ci mostrano che gli adolescenti mettono

in atto numerosi comportamenti a rischio, che ne innalzano paradossalmente il rischio di morbidità e di mortalità, a fronte di un generale irrobustimento fisico¹. Tale fenomeno potrebbe indicare una ancora

immatura capacità di giudizio e di valutazione delle conseguenze delle proprie azioni. In questa direzione, i recenti sviluppi delle neuroscienze forniscono una possibile spiegazione di tale comportamento da parte degli adolescenti. Gli studi del nuovo campo della neuroeconomia indicano la corteccia prefrontale come una delle principali stazioni dei circuiti neurali implicati nei processi decisionali. Studi longitudinali di *neuroimaging* strutturale mostrano che queste aree vanno incontro a profonde modificazioni nel corso dell'adolescenza, in termini sia di numero di connessioni sia di mielinizzazione. Se le funzioni esecutive più affettive, in particolare i processi decisionali, si basano sul funzionamento delle aree prefrontali e tali aree si modificano notevolmente durante l'adolescenza, allora è ipotizzabile che le capacità decisionali degli adolescenti siano ancora un *work in progress* e ciò renda conto dei loro comportamenti azzardati ².

Lo sviluppo cerebrale durante l'adolescenza

A partire dalla fine degli anni '90 una serie di ricerche condotte presso il *National Institute of Mental Health* (NIMH) dal gruppo di Jay Giedd ha gettato nuova luce sullo sviluppo del cervello dall'infanzia verso l'età adulta. Questi studi ³⁻⁹ e review ¹⁰⁻¹² hanno evidenziato profondi cambiamenti soprattutto nella corteccia prefrontale, cambiamenti dovuti alla mielinizzazione e al *pruning* sinaptico, processi che migliorano la velocità di comunicazione e l'efficienza di elaborazione delle informazioni da parte dei neuroni. Due macro fenomeni sono stati evidenziati dagli studi longitudinali di neuroimmagine strutturale condotti da Giedd et al., che hanno seguito, attraverso le scansioni di RMI (*Magnetic Resonance Imaging*), lo sviluppo dei cervelli di centinaia di adolescenti. Il primo fenomeno consiste in un incremento lineare della sostanza bianca durante l'adolescenza, a causa della mielinizzazione degli assoni. Il secondo fenomeno riguarda la densità di materia grigia, che va incontro a una curva di sviluppo a U rovesciata durante l'adolescenza. All'inizio dell'adolescenza si ha un nuovo periodo di sinaptogenesi, cioè di proliferazione di nuove sinapsi, dopo quello che caratterizza i primissimi anni di vita. Ciò comporta un aumento della sostanza grigia, che va incontro a un picco di densità, raggiunto il quale si ha un *plateau*, cioè un momento di stasi. A un certo momento, specifico per ogni area corticale, inizia il *pruning* sinaptico, cioè lo sfoltimento delle sinapsi, secondo un processo definito dal premio Nobel Gerald Edelman ¹³ come "darwinismo neurale", per descrivere la sopravvivenza delle sinapsi più forti, cioè più utilizzate. I circuiti vengono così ridefiniti e acquistano maggiore efficienza funzionale. Le diverse aree corticali raggiungono il loro picco di densità di

materia grigia a differenti età. I lobi occipitali sembrano essere gli unici a seguire uno sviluppo lineare; i lobi frontali raggiungono il loro picco di crescita a 12 anni per i maschi e 11 anni per le femmine; i lobi parietali raggiungono il loro picco a 12 anni per i maschi e 10 per le femmine; i lobi temporali sono gli ultimi a raggiungere il loro picco, circa a 17 anni per entrambi i sessi ⁴.

Lo sviluppo cerebrale non si conclude comunque con l'adolescenza ma continua in età adulta, anche se con modalità meno impetuose. La ridefinizione dei circuiti, attraverso la perdita di materia grigia, continua, nel lobo frontale, anche tra i 20 e i 30 anni di età ⁹, tanto che la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) sinistra è l'ultima area corticale a raggiungere lo spessore definitivo ¹¹.

Le nuove conoscenze sullo sviluppo cerebrale durante l'adolescenza hanno avuto una vasta eco, non solo in ambito scientifico ma anche giuridico, soprattutto nella società americana. Essi sono stati infatti citati ^{14 15} nel processo di appello alla Corte suprema degli Stati Uniti che, nel marzo del 2005, ha sentenziato l'incostituzionalità della pena di morte per quei soggetti che hanno commesso un omicidio quando erano ancora minorenni. Nella motivazione della sentenza si legge infatti che "i minorenni, a causa della loro immaturità e delle loro personalità non ancora formate, non possono essere inclusi tra quegli imputati che commettono quella categoria di crimini più gravi per i quali è prevista la pena di morte (il testo integrale della sentenza è reperibile in internet all'indirizzo web www.supremecourtus.gov/opinions/04pdf/03-633.pdf).

La psicopatologia dello sviluppo ha preso nuovo vigore, cercando di indagare come determinate patologie a esordio infantile o adolescenziale possano essere anche causate da trend anomali di sviluppo di alcune aree cerebrali durante l'infanzia e l'adolescenza. Sono molte le patologie che sono state indagate e ripensate alla luce di questo nuovo paradigma: il disturbo da deficit di attenzione e iperattività ¹⁶⁻²⁰, i disturbi generalizzati dello sviluppo ²¹, la dislessia ²², i disturbi dell'umore ²³ e la schizofrenia a esordio infantile ²⁴⁻²⁶ (come revisione di questi studi di psicopatologia dello sviluppo ^{27 28}).

Riassumendo, la corteccia cerebrale, particolarmente nella sua porzione prefrontale, va incontro a un forte rimodellamento durante l'adolescenza; nel prossimo paragrafo si illustrerà come questa area corticale sia una delle principali stazioni dei circuiti neurali alla base dei processi decisionali.

Basi neurali dei processi decisionali

È noto da tempo il ruolo cruciale della corteccia prefrontale nei processi decisionali, grazie ai dati raccolti sui pazienti neurologici. A partire dal famoso caso

di Phineas Gage, riportato in auge grazie ad Hanna Damasio ²⁹, numerosi studi su pazienti con danni di origine traumatica o vascolare in sede frontale, soprattutto ventromediale, hanno riportato deficit a livello decisionale, spesso descritti come “cecità per il futuro” (*blindness to the future*), cioè l’incapacità di valutare ed evitare le possibili conseguenze negative delle proprie azioni ³⁰⁻³²; per una revisione ³³⁻³⁶. Anche in disturbi degenerativi come la malattia di Parkinson, in cui la distruzione dei neuroni nello striato causa una diminuzione delle afferenze dopaminergiche alla corteccia prefrontale, oltre a una sindrome disesecutiva si osservano spesso deficit decisionali ³⁷⁻³⁸.

Se questi studi ci mostrano cosa non va nei processi decisionali quando la corteccia prefrontale non funziona come dovrebbe, le moderne tecnologie di neuroimmagine funzionale oggi disponibili, principalmente la risonanza magnetica funzionale (fMRI), permettono di individuare i correlati neurali del *decision-making* in soggetti sani. Sulla base di queste nuove possibilità empiriche, è nato addirittura un settore interdisciplinare di ricerca, la neuroeconomia, che raccoglie e sintetizza i contributi delle neuroscienze e dell’economia. Le scienze economiche apportano modelli teorici sulle prese di decisione e la valutazione dei rischi; le neuroscienze apportano conoscenze empiriche sui molteplici circuiti neurali coinvolti durante differenti tipologie di decisione ³⁹⁻⁴⁰.

Coloro che si occupano di questi temi sono ormai concordi sull’esistenza di due sistemi principali coinvolti nei processi decisionali, con differenti correlati neurali. Il premio Nobel per l’economia Daniel Kahneman ⁴¹ propone questo modello a due sistemi: il sistema 1, caratterizzato da processi mentali automatici, intuitivi e affettivi; il sistema 2, caratterizzato da processi controllati, deliberati e cognitivi. Il sistema 1 è quindi basato su processi di elaborazione emotiva delle informazioni, elaborazione che avviene in modo intuitivo e automatico, cioè senza il controllo cosciente dell’individuo. Il sistema 2 è invece basato su processi di elaborazione cognitiva delle informazioni, elaborazione che avviene sotto il controllo deliberato dell’individuo.

I tradizionali modelli teorici sul *decision-making* hanno a lungo ignorato l’influenza del sistema 1, cioè dell’elaborazione emotiva. Spesso tale componente è stata giudicata come controproducente, considerando il processo decisionale tanto più efficace quanto più razionale e non “sporcato” dalle emozioni. A partire dagli anni ’90 si è invece avviata una rivalutazione del ruolo delle emozioni nel processo decisionale: Damasio ⁴² sostiene infatti che durante i processi decisionali ci siano dei segnali somatici, basati su un’elaborazione emotiva, automatica e intuitiva delle informazioni in gioco, che aiutano l’individuo nella scelta di un’opzione piuttosto che un’altra. L’ipotesi del marcatore somatico non è del tutto accettata ed è

ancora al centro di un vivace dibattito ⁴³ tra sostenitori ⁴⁴⁻⁴⁵ e scettici ⁴⁶.

La fMRI permette di vedere all’opera i due sistemi durante il processo decisionale, e abbozzare così un quadro dei circuiti neurali che li sottendono. Il sistema 1, automatico intuitivo e affettivo, coinvolge strutture come l’amigdala, la corteccia insulare, la corteccia orbitofrontale, la corteccia cingolata anteriore e il nucleo *accumbens*. Il sistema 2, controllato, deliberativo e cognitivo, coinvolge strutture quali la corteccia prefrontale dorsolaterale, la corteccia prefrontale anteriore e la corteccia parietale posteriore ⁴⁰.

Uno studio di fMRI ⁴⁷ ci mostra, ad esempio, questi due processi all’opera mentre il soggetto sperimentale è impegnato nell’*ultimatum game*. Tale gioco a due, uno tra i più utilizzati insieme al dilemma del prigioniero nella teoria dei giochi ⁴⁸⁻⁴⁹, richiede decisioni del tipo accettare /rifiutare le offerte monetarie fatte dal secondo giocatore, il cui compito è dividere con il primo una somma di denaro. La regola è che se l’offerta viene rifiutata, nessun giocatore riceve denaro. Mentre i modelli economici standard prevedono che ogni offerta al di sopra dello zero dovrebbe essere accettata, poiché qualche spicciolo è sempre meglio di niente, i dati empirici indicano che circa la metà delle offerte “scorrette” viene rifiutata. La fMRI mostra che due particolari aree cerebrali si attivano quando il giocatore è posto di fronte a una proposta non equa: l’insula anteriore e la corteccia prefrontale dorsolaterale. Quando l’attivazione dell’insula è maggiore di quella della corteccia prefrontale dorsolaterale, cioè quando il sistema 1 è più attivo del sistema 2, il soggetto tende a rifiutare l’offerta. Quando si ha il pattern di attivazione inverso, cioè la corteccia dorsolaterale è più attiva dell’insula (sistema 2 più attivo del sistema 1) il soggetto tende ad accettare l’offerta.

Un altro studio di fMRI ⁵⁰ ci mostra questi due processi all’opera durante il processo di scelta tra due offerte monetarie: una immediata e di minor valore, una più lontana nel tempo ma di maggiore valore. Si osserva così che il sistema affettivo predilige fortemente il “qui e ora” e considera molto meno le offerte lontane nel tempo: la scelta di una ricompensa immediata attiva lo striato ventrale e la corteccia orbitofrontale, aree ricche di innervazioni dopaminergiche. Il sistema deliberativo (aree prefrontali e parietali posteriori) è più correlato alla pianificazione, al ragionamento e alla scelta dell’offerta più vantaggiosa, indipendentemente dallo scarto temporale con il quale essa si presenterà concretamente.

Il risultato del processo decisionale, cioè la scelta di un’opzione, va globalmente intesa, quindi, come prodotto finale dell’interazione dell’attività neurale di sottosistemi distinti, governati da diversi principi e parametri ⁴⁰. Si può così concludere che la corteccia orbitofrontale (OFC) è coinvolta nel sistema affettivo di *decision-making*, mentre le cortecce prefrontale

dorsolaterale (DLPFC) e anteriore sono coinvolte nel sistema deliberativo di *decision-making*.

I processi decisionali e la loro maturazione

Metcalf & Mischel⁵¹ inseriscono il processo decisionale tra quelle che definiscono funzioni esecutive “calde”, in quanto riguardanti un’elaborazione emotiva, associate all’attività della corteccia prefrontale ventromediale (VMPFC), diversamente dalle funzioni esecutive “fredde”, riguardanti un’elaborazione cognitiva e associate all’attività della DLPFC.

Tale distinzione tra processi caldi e processi freddi è in linea con altre distinzioni presenti in letteratura tra processi cognitivi/controllati vs. processi affettivi/automatici, quali quella tra sistema 1 e sistema 2, proposta da Kahneman⁴¹ a proposito dei processi decisionali e alla distinzione tra ricordi “caldi”, emozionali (legati all’attività dell’amigdala) e ricordi “freddi” (legati all’attività dell’ippocampo) in risposta a eventi particolarmente stressanti o traumatici⁵².

Secondo Metcalf & Mischel (1999)⁵¹ le funzioni “calde” sono legate a un’elaborazione automatica ed emozionale degli stimoli. Tale elaborazione avviene rapidamente, è relativamente semplice e diventa preponderante nelle situazioni di stress, durante le quali sovrasta le funzioni più “fredde”. I problemi situati all’interno di un contesto sociale, quali predire il comportamento e le emozioni di altri individui, o decidere come e quando intervenire in una determinata situazione, sono probabilmente quelli che più facilmente chiamano in causa processi esecutivi più caldi. È stato infatti recentemente proposto che la teoria della mente^{53,54} possa svilupparsi in stretta connessione con i processi esecutivi più affettivi⁵⁵. Inoltre i contesti sociali attivano la nostra elaborazione emotivo/motivazionale, in quanto le risposte degli altri individui hanno un grande valore affettivo per l’uomo. Non a caso, lesioni alla corteccia ventromediale spesso portano a disturbi del comportamento interpersonale, con condotte sociali inappropriate⁵⁶. I processi esecutivi caldi sono più probabilmente chiamati in causa da problemi nei quali si deve attribuire un valore positivo o negativo a uno stimolo, come, per esempio nella scelta del mazzo di carte da cui pescare nello *Iowa Gambling Task* (IGT)³¹, il test più usato nell’*assessment* delle abilità di *decision-making*. In tale compito i soggetti devono pescare carte da uno di quattro mazzi di carte; ogni carta dà informazioni su quanto si è vinto o si è perso con quella scelta. Ogni mazzo presenta diverse combinazioni di vincite e perdite, di diversa entità: pescando da due dei quattro mazzi per lungo tempo, si ottiene una perdita netta; al contrario, continuando a pescare dagli altri due mazzi, si ottengono vincite nette. Monitorando i comportamenti di scelta dei singoli individui in più prove successive, si osserva

che gli individui adulti, sani, tipicamente cominciano a pescare casualmente da un mazzo piuttosto che da un altro, quindi, gradualmente incrementano le pescate dai mazzi vantaggiosi e diminuiscono le pescate dai mazzi svantaggiosi. Sulla base di questi risultati si è recentemente proposto che due tipologie di *decision-making* sottostanno alla performance all’IGT: decisione in condizioni di ambiguità durante le prime sessioni e decisioni in condizioni di rischio durante le ultime sessioni^{57,58}. Al contrario degli individui adulti sani, i soggetti con lesioni alla VMPFC persistono nel pescare carte dai due mazzi sfavorevoli^{30,31}.

Solo recentemente, invece, si è iniziato ad affrontare il problema dell’*assessment* di tali funzioni nell’infanzia e nell’adolescenza. Garon & Moore⁵⁹, sottoponendo un campione di bambini tra i 3 e i 6 anni a un compito di scelta, riportano, in prima infanzia, una precocità delle femmine rispetto ai maschi, grazie a una maggiore velocità di individuazione delle scelte più vantaggiose da fare, e individuano nei 6 anni l’età in cui le prestazioni dei bambini cominciano a differenziarsi decisamente da quelle dei bambini di età precedenti. Crone et al.⁶⁰ riportano però che le prestazioni nei compiti di scelta rimangono comunque di livello inferiore a quelle degli adulti almeno fino agli 11, 12 anni di età, a causa di una preferenza decisionale a favore di vincite e risultati immediati, nonostante possibili vincite future di maggior entità. Somministrando, infatti, a un campione di soggetti compreso tra i 7 e i 15 anni, un compito di scelta analogo all’IGT in cui vengono variate la frequenza e la distanza temporale dei possibili premi e punizioni, emerge che al crescere dell’età aumenta la sensibilità nei confronti di possibili punizioni future, anche in contesti di incertezza. Ma almeno fino agli 11, 12 anni di età, solo quando la punizione è molto rischiosa e probabile riceve attenzione, mentre viene facilmente ignorata negli altri casi.

Lo studio del *decision-making* in adolescenza si serve generalmente degli stessi compiti decisionali utilizzati in soggetti adulti, in modo da poter più efficacemente stabilire confronti tra i due pattern comportamentali. Solo due studi neuropsicologici hanno esaminato la maturazione delle scelte effettuate nello *Iowa Gambling Task*. In uno studio di Crone & van der Molen⁶¹ con quattro gruppi di soggetti di età diverse (6-9, 10-12, 13-15 e 18-25), i soggetti del primo gruppo pescano egualmente dai mazzi favorevoli e da quelli sfavorevoli. I due gruppi centrali mostrano un lieve miglioramento delle prestazioni nel corso delle prove, con percentuali rispettive di scelta dai mazzi favorevoli pari al 55% e al 60% del tempo totale di gioco. I soggetti del gruppo più maturo, invece, pescano dai mazzi più favorevoli per il 75% del tempo totale di gioco e cominciano a scegliere i mazzi favorevoli molto prima dei soggetti più giovani.

Anche Hooper et al.⁶² (2004), in un campione di soggetti tra i 9 e i 17 anni di età, riscontrano una

maturazione legata all'età nella performance all'IGT. I soggetti tra i 14 e i 17 anni di età pescano dai mazzi vantaggiosi più spesso che i soggetti di 9-10 anni, e cominciano a "virare" le proprie scelte verso tali mazzi prima dei soggetti più giovani. Gli autori somministrano inoltre ai soggetti anche due test esecutivi che tipicamente attivano la corteccia prefrontale dorsolaterale, quali il *go-no go* (inibizione della risposta) e il *digit span* (*working memory*). Come atteso, le performance in entrambi i test migliorano con l'età, ma non ci sono correlazioni significative tra le prestazioni a questi test e le prestazioni all'IGT, suggerendo che la corteccia dorsolaterale e la corteccia ventromediale seguano diversi processi maturativi.

Ancora pochi studi utilizzano le neuroimmagini per seguire lo sviluppo dei diversi pattern di attivazione cerebrale durante compiti decisionali. Uno studio di Eshel et al.⁶³ sottopone a scansione cerebrale con fMRI 18 adolescenti (9-17 anni di età) e 20 adulti (20-40) durante un compito di scelta economica in contesti di rischio. In particolare viene esaminata l'attivazione della corteccia prefrontale orbitofrontale-ventrolaterale (OFC/VLPFC: area di Brodmann 47) e della corteccia cingolata anteriore (ACC: area di Brodmann 32), due aree cerebrali coinvolte rispettivamente nella valutazione del valore delle ricompense⁶⁴ e del monitoraggio e controllo del comportamento⁶⁵. Il confronto tra il livello medio di attivazione dei due gruppi di soggetti indica che gli adulti attivano maggiormente queste due aree, durante scelte rischiose, rispetto agli adolescenti. E di conseguenza, un livello minore di attivazione di queste aree corrisponde a scelte più rischiose da parte degli adolescenti. Gli autori⁶³ suggeriscono quindi che negli adolescenti, di fronte a scelte potenzialmente rischiose, sono meno attivate quelle aree prefrontali deputate alla valutazione delle scelte e al controllo e monitoraggio del proprio comportamento. Tale specifica minore attivazione potrebbe così in parte rendere conto delle scelte più rischiose fatte dagli adolescenti rispetto agli adulti.

Uno studio⁶⁶ di Galvan et al. sottopone a scansione cerebrale 37 soggetti (intervallo di età: 7-29 anni) mentre sono impegnati nello svolgere un semplice compito e in seguito al quale vengono erogati premi di minimo, medio, o grande valore per le performance corrette. In risposta a premi di media o grande entità, il nucleo *accumbens* dei soggetti adolescenti reagisce con una maggiore attivazione rispetto a quelli degli bambini e degli adulti. Sembra, quindi, che gli adolescenti abbiano una reazione esageratamente positiva ai premi ottenuti, mentre di fronte a premi di bassa entità il loro nucleo *accumbens* si attiva meno di quelli degli individui più giovani e più anziani, quasi come se piccoli premi venissero interpretati come non premi.

Sintesi: implicazioni per lo studio dei comportamenti degli adolescenti

Studi longitudinali di RMI hanno mostrato che durante l'adolescenza il cervello umano va incontro a una seconda fase di grandi cambiamenti, dopo quella della prima infanzia. Tale fenomeno è particolarmente importante per la corteccia prefrontale, che è l'ultima area corticale ad assumere una conformazione stabile e matura, agli inizi dell'età adulta. Parallelamente a ciò i recenti studi di neuroeconomia, servendosi della fMRI, hanno permesso di meglio definire le basi neurali dei processi decisionali nei cervelli di individui sani, affinando ciò che già si conosceva grazie ai deficit comportamentali e soprattutto decisionali dei soggetti con lesioni alla corteccia prefrontale. Le aree coinvolte nei processi decisionali sono proprio quelle che vanno incontro ai cambiamenti più profondi durante l'adolescenza. Questa coincidenza ha riaperto l'interesse dei ricercatori, dopo un periodo di parziale oblio, verso lo studio dell'adolescenza. È forse possibile che tali cambiamenti cerebrali possano, almeno in parte, spiegare i comportamenti rischiosi, impulsivi e spesso sconsiderati, degli adolescenti? Il picco di morbidità, la vulnerabilità nei confronti di alcol e droghe, l'esordio di alcuni comportamenti psicopatologici, possono essere in parte spiegati dalle scarse capacità decisionali degli adolescenti, a loro volta connesse a una corteccia prefrontale ancora *in fieri*?

Da studi neuropsicologici si è osservato che gli adolescenti individuano le scelte ottimali per un risultato favorevole in ritardo rispetto agli adulti. Da studi di *neuroimaging* funzionale si è osservato che in contesti di rischio, di fronte alla necessità di fare delle scelte, gli adolescenti attivano meno, rispetto agli adulti, quelle aree deputate al controllo e al monitoraggio del proprio comportamento. Inoltre gli adolescenti hanno attivazioni cerebrali molto maggiori degli adulti, in caso di premi ottenuti per le scelte fatte, in quelle aree deputate alla valutazione dei premi medesimi.

I dati a disposizione non permettono quindi di poter già stabilire correlazioni di carattere generale tra le abilità decisionali degli adolescenti e i loro comportamenti rischiosi, impulsivi. Sono utili però per allargare la visione d'insieme sul fenomeno adolescenza, visione che, per essere esaustiva, non può più prescindere dal considerare i cambiamenti cerebrali che avvengono in questa fascia di età, e i loro correlati cognitivi e affettivi.

Partendo da questo quadro d'insieme frammentario è comunque possibile e utile abbozzare un modello esplicativo che possa, almeno in parte, rendere conto dei comportamenti degli adolescenti stessi. Questo è il tentativo di Nelson et al.⁶⁷, che propongono un modello di elaborazione delle informazioni sociali (*Social Information Processing Network* [SIPN]). Il SIPN è costituito da tre elementi fondamentali: nodo

della detezione, nodo dell'affettività e nodo cognitivo-regolatore. Il nodo della detezione si occupa di categorizzare lo stimolo come "sociale" e di decifrare le sue proprietà sociali di base (animato/inanimato, con specifico o no, la sua identità ecc.). Tale nodo include la corteccia inferiore occipitale e le regioni inferiori della corteccia temporale^{68 69}. Categorizzato come sociale e identificate le sue proprietà di base, lo stimolo passa all'esame del nodo affettivo. Il nodo affettivo definisce le caratteristiche di rinforzo o di punizione dello stimolo, e include l'amigdala, l'ipotalamo e la corteccia orbitofrontale. A questo livello lo stimolo viene dotato di significato emotivo, e si determina come interagire con esso (affrontarlo/evitarlo). Si organizzano inoltre risposte fisiologiche autonome e viene deciso se dedicarvi attenzione cosciente.

Dopo che è stata esaminata la loro eventuale natura sociale e la loro valenza emotiva positiva o negativa, gli stimoli passano infine al vaglio di un sistema più complesso, principalmente basato sul funzionamento della corteccia prefrontale, che include i seguenti processi: la percezione e la consapevolezza degli stati mentali altrui, la regolazione o inibizione di comportamenti non adeguati al contesto sociale, e infine la generazione di una risposta comportamentale diretta allo scopo e adeguata al contesto sociale in cui si è presentato lo stimolo. Tale modello⁶⁷ prevede che lo stimolo sia elaborato su tre livelli successivi e tendenzialmente sequenziali. Le aree cerebrali connesse al nodo affettivo maturano prima di quelle connesse al nodo cognitivo regolatore⁷⁰, e questo comporta che la loro attivazione non sia adeguatamente controbilanciata da un'adeguata capacità di controllo del comportamento da parte della corteccia prefrontale^{71 72}. L'effetto macroscopico di tale disparità maturativa è la difficoltà a modulare le risposte emotive a stimoli sociali. Pertanto gli adolescenti potrebbero convivere, in questo periodo, con un'eccessiva attivazione del nodo emotivo, con conseguenti risposte emozionali non controllate, in quanto il nodo cognitivo/regolatore deputato a ciò, è ancora in fase di sviluppo e non pienamente efficiente. Da questo punto di vista potrebbero essere interpretati l'aumento marcato di interesse per il gruppo dei pari, nei quali i giovani adolescenti investono tutta la loro affettività, e l'ipersensibilità all'accettazione o al rifiuto da parte del gruppo medesimo. Durante questa fase di maturazione della corteccia prefrontale, tutti questi stimoli di natura sociale sono in grado di stimolare più degli altri il nodo emotivo e ricevono, quindi grande attenzione. Gli autori del modello SIPN ipotizzano, inoltre, che le attivazioni associate alla motivazione, all'autostima, all'accettazione o al rifiuto nel contesto sociale saranno accresciute a causa dell'iperattivazione del nodo emotivo; tale iperattivazione potrebbe così sfociare anche in comportamenti di natura psicopatologica. È lecito ritenere, allora, che questa ipersensibilità

verso gli stimoli sociali possa in parte spiegare l'alta incidenza di disturbi ansiosi e disturbi dell'umore in questa particolare fascia di età^{73 74}.

Anche lo studio di altri disturbi psicopatologici sta cominciando a integrarsi con questa prospettiva. Per esempio la ricerca nel campo dell'eziologia del disturbo della condotta si è tradizionalmente concentrata sui fattori disposizionali e contestuali⁷⁵. Sarebbe utile invece adottare modelli dello sviluppo psicopatologico che tengano anche conto di possibili deficit dell'elaborazione cognitiva e affettiva⁷⁶, fattori che sono stati scarsamente indagati⁷⁷ in questo particolare gruppo di soggetti. Di particolare importanza potrebbe rivelarsi lo studio della funzione di inibizione della risposta, basata sul funzionamento della corteccia prefrontale e considerata una delle principali funzioni esecutive⁷⁸. Numerosi studi di neuropsicologia dello sviluppo descrivono il trend di maturazione di tale funzione indicando i 14-15 anni di età in cui si raggiungono livelli di performance pari a quelli adulti⁷⁹⁻⁸¹.

Preliminari studi individuano deficit di tale funzione come correlato allo sviluppo di disordini di sviluppo. Herba et al.⁸² riportano uno specifico deficit della capacità di inibire la risposta motoria, a dispetto di un'integra capacità di inibire risposte verbali o cognitive, in un gruppo di 54 adolescenti con disturbo della condotta. Nigg et al.⁸³, in uno studio longitudinale su 498 bambini di famiglie considerate ad alto rischio, seguiti dall'infanzia all'adolescenza, riportano che una scarsa capacità di inibizione della risposta è predittiva di problemi correlati all'uso di alcol e all'uso di droghe, indipendentemente dal livello intellettuale, dall'uso di alcol da parte dei genitori e da sintomi di iperattività o di disturbo della condotta.

In questa ottica si sta ipotizzando di predisporre interventi riabilitativi che, allenando funzioni esecutive quali attenzione, pianificazione, inibizione della risposta, regolazione emotiva e capacità di *problem solving*, cerchino di aumentare le competenze e ridurre i comportamenti problematici di bambini e adolescenti⁸⁴. Ma tali funzioni sono realmente riabilitabili? Alcuni tentativi si sono concentrati sulla pratica sostenuta e prolungata dei processi esecutivi di base, permettendo una possibile risposta positiva a questo interrogativo. Uno studio multicentrico, randomizzato, controllato e in doppio cieco^{85 86} indaga gli effetti di un programma computerizzato di training della *working memory* in un gruppo di bambini con sindrome da deficit di attenzione (ADHD). Il campione è composto da 53 bambini, di cui 9 femmine, di età compresa tra 7 e 12 anni, con diagnosi di ADHD, non in trattamento farmacologico. Il criterio di *compliance* al training (durata di almeno 20 giorni) viene raggiunto da 44 soggetti, 42 dei quali vengono sottoposti a un follow-up a distanza di tre mesi dalla fine del training. I soggetti vengono casualmente assegnati al gruppo sperimentale, sottoposto al training di

working memory, o al gruppo di controllo, sottoposto a un semplice programma computerizzato.

I risultati indicano che il training migliora le performance non solo nei compiti di *working memory*, ma anche in compiti di *working memory* visuospatiale non inclusi nel programma di training, sia alla fine del trattamento sia al follow-up. Inoltre i soggetti sperimentali migliorano le prestazioni anche allo Stroop test⁸⁷, una prova di inibizione della risposta. Parallelamente al miglioramento delle prestazioni cognitive si osserva anche, nel gruppo di soggetti con ADHD sottoposti a trattamento, una riduzione dell'attività motoria, misurata come numero di movimenti del capo durante l'esecuzione di un compito computerizzato. Nella stessa direzione dei risultati ottenuti dal gruppo di Klingberg al Karolinska Institute di Stoccolma, vanno i dati riportati da Rueda et al.⁸⁸. In questo studio si punta l'attenzione su uno dei network neurali correlati all'attenzione, cioè quel circuito attentivo esecutivo che coinvolge la corteccia cingolata e la corteccia prefrontale laterale. Questo circuito è particolarmente attivo nei compiti che richiedono un controllo attentivo, come in situazioni di conflitto tra possibili risposte suggerite dalle caratteristiche degli

stimoli. Gli autori valutano l'efficienza di tale network attentivo sia in relazione all'età, sia in relazione a uno specifico training di 5 giorni, in soggetti di 4 e 6 anni. Dal punto di vista dello sviluppo si osserva un forte miglioramento del processo attentivo tra i 4 e i 6 anni. Sia i bambini di 4 sia quelli di 6 anni sottoposti al training hanno poi performance migliori dei soggetti dei rispettivi gruppi di controllo. Tale miglioramento post training risulta sia dai punteggi ottenuti a test neuropsicologici standard sull'attenzione, sia dagli ERP registrati durante l'esecuzione del test attentivo. Questi ultimi studi dimostrano la possibilità concreta di riabilitare le funzioni esecutive sottoponendo i soggetti a training forzati. Tali interventi si sono però limitati a testare la loro efficacia su alcune funzioni esecutive più cognitive⁵¹, ma non ci sono dati a proposito di loro possibili benefici anche a livello comportamentale. L'indagine di questi possibili miglioramenti comportamentali sulla base del training delle funzioni esecutive necessita quindi di studi futuri. Concludendo, gli studi presentati in questa rassegna allargano l'approccio allo studio dell'adolescenza, approfondendo i molteplici fattori da considerare per valutare correttamente questa fase unica di transizione.

Bibliografia

- ¹ Steinberg L. *Risk taking in adolescence: what changes and why?* Ann NY Acad Sci 2004;1021:51-8.
- ² Powell K. *How does the teenage brain work?* Science 2006;442:865-7.
- ³ Barnea-Goraly N, Menon V, Eckert M, Tamm L, Bammer R, Karchemskiy A, et al. *White matter development during childhood and adolescence: A cross-sectional diffusion tensor imaging study.* Cereb Cortex 2005;15:1848-54.
- ⁴ Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. *Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study.* Nat Neurosci 1999;2, 861-3.
- ⁵ Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC, Kaysen D, Vaituzis AC, Vauss YC, et al. *Cerebral MRI of human brain development - ages 4-18.* Biol Psychiatry 1995;37:657.
- ⁶ Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, et al. *Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18.* Cereb Cortex 1996;6:551-60.
- ⁷ Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. *Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood.* Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:8174-9.
- ⁸ Paus T, Zijdenbos A, Worsley K, Collins L, Blumenthal L, Giedd J, et al. *Structural Maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study.* Science 1999;283:1908-11.
- ⁹ Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. *Mapping cortical change across the life span.* Nat Neurosci 2003;6:309-15.
- ¹⁰ Giedd JN. *Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain.* Ann NY Acad Sci 2004;1021:105-9.
- ¹¹ Lenroot RK, Giedd JN. *Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging.* Neurosci Biobehav Rev 2006;30:718-29.
- ¹² Thompson PM, Sowell ER, Gogtay N, Giedd JN, Vidal CN, Hayashi KM, et al. *Structural MRI and brain development.* Int Rev Neurobiol 2005;67:285-323.
- ¹³ Edelman GM. *Neural darwinism: the theory of neuronal group selection.* New York: Basic Books 1987.
- ¹⁴ Beckman M. *Crime, culpability and the adolescent brain.* Science 2005;305:596-8.
- ¹⁵ Gur RC. *Brain maturation and its relevance to understanding criminal culpability of juveniles.* Curr Psychiatry Rep 2005;7:292-6.
- ¹⁶ Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen JL. *Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.* JAMA 2002;288:1740-8.
- ¹⁷ Castellanos FX, Sharp WS, Gottesman RF, Greenstein DK, Giedd JN, Rapoport JL. *Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder.* Am J Psychiatry 2003;160:1693-6.
- ¹⁸ Giedd JN, Blumenthal J, Molloy E, Castellanos FX. *Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder.* Ann NY Acad Sci 2001;931:33-49.
- ¹⁹ Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF 3rd, et al. *Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder.* Am J Psychiatry 2007;164:647-55.
- ²⁰ Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A. *Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.* Arch Gen Psychiatry 2006;63:540-9.

- 21 Boger-Megiddo I, Shaw DW, Friedman SD, Sparks BF, Artru AA, Giedd JN, et al. *Corpus callosum morphometrics in young children with autism spectrum disorder*. J Autism Dev Disord 2006;36:733-9.
- 22 Casanova MF, Christensen JD, Giedd JN, Rumsey JM, Garver DL, Postel GC. *Magnetic resonance imaging study of brain asymmetries in dyslexic patients*. J Child Neurol 2005;20:842-7.
- 23 Saluja G, Iachan R, Scheidt PC, Overpeck MD, Sun W, Giedd JN. *Prevalence of and risk factors for depressive symptoms among young adolescents*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:760-5.
- 24 Greenstein D, Lerch J, Shaw P, Clasen L, Giedd JN, Gochman P, et al. *Childhood onset schizophrenia: cortical brain abnormalities as young adults*. J Child Psychol Psychiatry 2006;47:1003-12.
- 25 Nugent TF, Herman DH, Ordonez A, Greenstein D, Hayashi KM, Lenane M, et al. *Dynamic mapping of hippocampal development in childhood onset schizophrenia*. Schizophr Res 2006;90:62-70.
- 26 Vidal CN, Rapoport JL, Hayashi KM, Geaga JA, Sui Y, McLemore LE, et al. *Dynamically spreading frontal and cingulate deficits mapped in adolescents with schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 2006;63:25-34.
- 27 Spessot AL, Plessen KJ, Peterson BJ. *Neuroimaging of developmental psychopathologies: the importance of self-regulatory and neuroplastic processes in adolescence*. Ann NY Acad Sci 2004;1021:86-104.
- 28 Toga AW, Thompson PM, Sowell ER. *Mapping brain maturation*. Trends Neurosci 2006;29:148-59.
- 29 Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. *The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient*. Science 1994;264:1102-5.
- 30 Bechara A, Tranel D, Damasio H. *Characterization of decision making deficits in patients with ventromedial prefrontal cortex lesions*. Brain 2000;123:2189-202.
- 31 Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. *Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex*. Cognition 1994;50:7-15.
- 32 Fellows LK. *Deciding how to decide: ventromedial frontal lobe damage affects information acquisition in multi-attribute decision making*. Brain 2006;129:944-52.
- 33 Fellows LK. *Advances in understanding ventromedial prefrontal function. The accountant joins the executive*. Neurology 2007;68:991-5.
- 34 Krawczyk DC. *Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making*. Neurosci Biobehav Rev 2002;26:631-64.
- 35 Kringelbach ML, Rolls E. *The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology*. Progr Neurobiol 2004;72:341-72.
- 36 Stuss D, Levine B. *Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes*. Ann Rev Psychol 2002;53:401-33.
- 37 Brand M, Labudda K, Kalbe E, Hilker R, Emmans D, Fuchs G, et al. *Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease*. Behav Neurol 2004;15:77-85.
- 38 Mimura M, Oeda M, Kawamura R. *Impaired decision making in Parkinson Disease*. Parkinsonism Relat Disord 2006;12:169-75.
- 39 Camerer G, Loewenstein C, Prelec D. *Neuroeconomia: ovvero come le neuroscienze possono dare nuova forma all'economia*. Sistemi Intelligenti 2004;16:334-418.
- 40 Sanfey AG, Loewenstein G, McClure SM, Cohen J. *Neuroeconomics: cross currents in research on decision making*. Trends Cogn Sci 2006;10:108-16.
- 41 Kahneman D. *A perspective on judgment and choice: mapping bounded rationality*. Am Psychol 2003;58:697-720.
- 42 Damasio A. *L'errore di Cartesio*. Milano: Adelphi 1994.
- 43 Dunn B, Dalgleish T, Lawrence AD. *The somatic marker hypothesis: a critical evaluation*. Neurosci Biobehav Rev 2006;30:239-71.
- 44 Bechara A, Damasio A. *The somatic marker hypothesis: a neural theory of economic decision*. Games Econ Behav 2005;52:336-72.
- 45 Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio A. *The Iowa gambling task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers*. Trends Cogn Sci 2005;9:159-62.
- 46 Maya TV, McClelland JL. *Somatic marker hypothesis: still many questions but no answers*. Trends Cogn Sci 2005;9:162-4.
- 47 Sanfey AG, Rilling JK, Aronson JA, Nystrom LE, Cohen J. *The neural basis of economic decision making in the Ultimatum Game*. Science 2003;300:1755-8.
- 48 Gibbons R. *Teoria dei giochi*. Bologna: il Mulino 2005.
- 49 Patrone F. *Decisori razionali interagenti. Un'introduzione alla teoria dei giochi*. Pisa: Plus 2006.
- 50 McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD. *Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards*. Science 2004;306:503-7.
- 51 Metcalfe J, Mischel W. *A hot/cool system analysis of delay of gratification: dynamics of willpower*. Psychol Rev 1999;106:3-19.
- 52 Metcalfe J, Jacobs WJ. *Emotional memory: the effect of stress on "cool" and "hot" memory systems*. In: Medin DL, editor. *The Psychology of learning and motivation*. Vol. 38: *Advances in research and practice*. San Diego: Academic Press 1998, pp. 187-222.
- 53 Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. *Does the autistic child have a theory of mind?* Cognition 1985;21:37-46.
- 54 Baron-Cohen S. *Mindblindness: an essay on autism and theory of mind*. Boston: MIT Press/Bradford Books 1995.
- 55 Moses LJ, Carlson SM, Sabbagh MA. *On the specificity of the relation between executive function and children's theories of mind*. In: Schneider W, Schumann-Hengsteler R, Sodian B, editors. *Young children's cognitive development: interrelationships among executive functioning, working memory, verbal ability and theory of mind*. Mahwah, NJ: Erlbaum 2004, pp. 131-45.
- 56 Goldberg E. *The executive brain. Frontal lobes and the civilized mind*. New York: Oxford University Press 2001 [ed. it. *L'anima del cervello. Lobi frontali, mente e civiltà*. Torino: Libreria UTET 2004].
- 57 Brand M, Labudda K, Markowitsch HJ. *Neuropsychological correlates of decision making in ambiguous and risky situations*. Neural Netw 2006;19:1266-76.
- 58 Brand M, Recknor EC, Grabenhorst F, Bechara A. *Decision under ambiguity and decision under risk: correlations with executive functions and comparisons of two different*

- gambling tasks with implicit and explicit rules. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007;29:86-99.
- ⁵⁹ Garon N, Moore C. *Complex decision making in early childhood*. *Brain Cogn* 2004;55:158-70.
 - ⁶⁰ 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;11:245-63.
 - ⁶¹ Crone EA, van der Molen MW. *Developmental changes in real life decision making: performance on a gambling task previously shown to depend on the ventromedial prefrontal cortex*. *Dev Neuropsychol* 2004;25:251-79.
 - ⁶² 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;40:1148-58.
 - ⁶³ Eshel N, Nelson E, Blair RJ, Pine DS, Ernst M. *Neural substrates of choice selection in adults and adolescents: development of the ventrolateral prefrontal and anterior cingulate cortices*. *Neuropsychologia* 2007;45:1270-9.
 - ⁶⁴ Ernst M, Pine DS, Hardin M. *Triadic model of motivated behavior in adolescence*. *Psychol Med* 2006;36:299-312.
 - ⁶⁵ Fleck MS, Daselaar SM, Dobbins IG, Cabeza R. *Role of prefrontal and anterior cingulate regions in decision making processes shared by memory and non memory tasks*. *Cereb Cortex* 2006;16:1623-30.
 - ⁶⁶ Galvan A, Hare AH, Parra CE, Penn J, Voss H, Glover G, et al. *Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behaviour in adolescents*. *J Neurosci* 2006;26:6885-92.
 - ⁶⁷ Nelson EE, Leibenluft E, McClure EB, Pine DS. *The social re-orientation of adolescence: a neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology*. *Psychol Med* 2004;35:163-74.
 - ⁶⁸ Adolphs R. *The neurobiology of social cognition*. *Curr Op Neurobiol* 2001;11:231-9.
 - ⁶⁹ Gallagher HL, Frith CD. *Functional imaging of 'theory of mind'*. *Trends Cogn Sci* 2003;7:77-83.
 - ⁷⁰ Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer E, Williams SC, Simmons A. *Functional frontalization with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI*. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:13-9.
 - ⁷¹ Yurgelun-Todd DA. *Emotional and cognitive changes during adolescence*. *Curr Op Neurobiol* 2007;17:251-7.
 - ⁷² Yurgelun Todd DA, Killgore DS. *Fear-related activity in the prefrontal cortex increases with age during adolescence: a preliminary fMRI study*. *Neurosci Lett* 2006;406:194-9.
 - ⁷³ Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook JS, Ma Y. *The risk of early adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders*. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:56-64.
 - ⁷⁴ Pine DS, Cohen P, Johnson JG, Brook JS. *Adolescent life events as predictors of adult depression*. *J Affect Disord* 2002;68:49-57.
 - ⁷⁵ Frick PJ, Sheffield Morris A. *Temperament and developmental pathways to conduct problems*. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2006;33:54-68.
 - ⁷⁶ Frick PJ, Dickens C. *Current perspective on conduct disorder*. *Curr Psychiatry Rep* 2006;8:59-72.
 - ⁷⁷ Vitale JE, Newman JP, Bates JE, Goodnight J, Dodge K, Pettit GS. *Deficient inhibition and anomalous selective attention in a community sample of adolescents with psychopathic traits and low anxiety traits*. *J Abnormal Child Psychol* 2005;33:461-70.
 - ⁷⁸ Alvarez JA, Emory E. *Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review*. *Neuropsychology Review* 2006;16:17-42.
 - ⁷⁹ Luna B, Garver KE, Urban TA, Lazar NA, Sweeney JA. *Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood*. *Child Dev* 2004;75:1357-72.
 - ⁸⁰ Huizinga M, Dolon CV, van der Molen MW. *Age-related changes in executive function. Developmental trends and a latent variable analysis*. *Neuropsychologia* 2006;44:2017-36.
 - ⁸¹ Romine C, Reynolds C. *A model of the development of frontal lobe functioning findings from a meta-analysis*. *Appl Neuropsychol* 2005;12:190-201.
 - ⁸² Herba CM, Tranah T, Rubia K, Yule W. *Conduct problems in adolescence: three domains of inhibition and effect of gender*. *Dev Neuropsychol* 2006;30:659-95.
 - ⁸³ Nigg JT, Wong MM, Martel MM, Jester JM, Puttler LI, Glass JM. *Poor response inhibition as a predictor of problem drinking and illicit drug use in adolescents at risk for alcoholism and other substance use disorders*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:468-75.
 - ⁸⁴ Greenberg MT. *Promoting resilience in children and youth: preventive interventions and their interface with neuroscience*. *Ann NY Acad Sci* 2006;1094:151-63.
 - ⁸⁵ Klingberg T, Forsberg H, Westerberg H. *Training of working memory in children with ADHD*. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;24:781-91.
 - ⁸⁶ Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafson P, Dahlstrom K. *Computerized training of working memory in children with ADHD - a randomized controlled trial*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:177-86.
 - ⁸⁷ Grant, DA, Berg EA. *A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem*. *J Exp Psychol* 1948;34:404-11.
 - ⁸⁸ Rueda MR, Rothbart MK, McCandliss MC, Saccomanno L, Posner MI. *Training, maturation and genetic influences on the development of executive attention*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:14931-6.