

MARCATORI COMPORTAMENTALI E PSICOFISIOLOGICI CORRELATI
AL PENSIERO INTROSPETTIVO, ALLA RUMINAZIONE
E ALLA VULNERABILITÀ PSICOPATOLOGICA

Simone Gazzellini

Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione,
Bambino Gesù Ospedale Pediatrico, Roma
APC-SPC, Scuola di Psicoterapia Cognitiva, Roma

Corrispondenza

Scuola di Psicoterapia Cognitiva
Via Castro Pretorio, 116
00185 - Roma
E-mail: simone.gazzellini@opbg.net

Riassunto

La presente review mostra come alcune condizioni psicopatologiche possano essere associate a un aumento della variabilità di risposte comportamentali. In particolare, alcune popolazioni cliniche, di area sia psicopatologica che neurologica (disturbo bipolare, schizofrenia, attention deficit hyperactivity disorder ADHD, traumatic brain injury TBI, patologie neurodegenerative), presentano un aumento significativo della intra-subject variability (ISV) dei tempi di reazione (TR), registrati nell'esecuzione di compiti di attenzione sostenuta, cui si associano, contrariamente, TR medi uguali a quelli dei gruppi di controllo. Considerando quindi unicamente la media della performance, come da consuetudine sperimentale, non ci accorgeremo di alcuna differenza tra popolazione clinica e non clinica.

L'aumentata ISV può essere considerata un biomarker identificativo per un sottostante stato patologico (MacDonald et al. 2006), può avere una determinazione genetica ed è legata all'alterazione del sistema dopaminergico, della fisiologia dei lobi frontali e delle strutture corticali mesiali. La frequenza di oscillazione della ISV e dei cali d'attenzione rispecchia la frequenza di attivazione del default mode network (DMN), un circuito corticale attivo nelle fasi di riposo, e la sua intrusione nell'attività orientata ad uno scopo. Le strutture corticali mesiali, di cui si compone principalmente il DMN, sono la sede del pensiero riferito al sé (Northoff e Bermpohl 2004) e la loro iperattivazione e intrusione durante l'attività orientata a uno scopo è legata a problemi di eccesso di pensiero introspettivo e di stati ruminativi. I principali lavori sull'argomento e alcune nuove implicazioni sui modelli psicopatologici verranno discussi nella presente rassegna.

Parole chiave: tempi di reazione, attenzione, intra-subject variability, DMN, pensiero introspettivo

PSYCHOPHYSIOLOGICAL AND BEHAVIORAL BIOMARKERS ASSOCIATED WITH INTROSPECTIVE THINKING, RUMINATION AND PSYCHOPATHOLOGICAL VULNERABILITY

Abstract

The present review illustrates how some psychopathological conditions are associated with increased variability of the behavioral responses. Particularly, psychopathological and neurological populations such as bipolar disorder, schizophrenia, attention deficit hyperactivity disorder ADHD, traumatic brain injury TBI, neurodegenerative pathologies, present a significant increase of the intra-subject reaction times variability (ISV- RTs), which are collected during the execution of sustained attention tasks. Conversely, the average RTs values are generally equal to those of the control group. Therefore, if we consider only the performance average value, as in the experimental practice, the risk would be not appreciating any difference between clinical and non-clinical populations. Increased ISV has been assumed to be a biomarker of underlying pathology (MacDonald et al. 2006), shows a genetic substrate, and is associated with modification of the dopaminergic system, of the frontal lobes physiology and of the midline cortical structures. The oscillation frequency of ISV and lapses in attention mirrors the activation frequency of the default mode network (a cortical circuit which is active at rest) and its intrusion into task oriented activity. The midline cortical structures of the DMN are the neural substrate of introspective thinking (Northoff e Bermpohl, 2004) and their hyper-activation and intrusion during task oriented activity is linked with abnormal introspective thinking and ruminative state. The most relevant papers on this issue and some implications for the psychopathological models are discussed in this review.

Key words: reaction times, attention, intra-subject variability, DMN, introspective thinking

Scopo del presente lavoro vuole essere mostrare un esempio di come psicopatologia e neuroscienze possano integrarsi per meglio definire modelli complessi. Il tema della ruminazione e pensiero introspettivo ben si presta a tale scopo in quanto sono presenti in letteratura dati convergenti provenienti da ambiti diversi: psicologia cognitiva (es. tempi di reazione in compiti di attenzione), psicofisiologia (dati elettroencefalografici), *neuroimaging* (fMRI, functional connectivity, spettroscopia) e genetica. In particolare la tesi che guida questo lavoro di revisione è che sia possibile individuare marcatori comportamentali e psicofisiologici del pensiero introspettivo e del rimuginio.

1. La variabilità comportamentale intra-individuale in popolazioni psicopatologiche e neurologiche

La ricerca in psicologia e neuropsicologia cognitiva sottolinea spesso differenze di performance tra le medie dei gruppi: ad es. risposte più lente per gli anziani rispetto ai giovani, più basse capacità attentive nei pazienti schizofrenici paragonati ad un gruppo di controllo o più scarsa memoria dei pazienti con demenza rispetto ai controlli di pari età. Tuttavia la differenza tra medie è tanto più attendibile quando minore è la variabilità intra-individuale (*intra-subject variability*, ISV¹) del dato, comportamentale o psicofisiologico che sia. Al contrario, quando la

¹ Nella presente *review* i termini variabilità intra-individuale e ISV vengono utilizzati entrambi e con riferimento al medesimo costrutto.

ISV è alta, calcolare la differenza tra prestazioni medie può non essere adeguata e portare ad una stima errata delle differenze tra gruppi. MacDonald et al. (2006) riportano le prestazioni a un compito di riconoscimento lessicale di tre gruppi: pazienti affetti da demenza, da artrite e controlli sani. La media della prestazione (tempi di reazione, TR) è uguale nei tre gruppi, ma la deviazione standard è significativamente maggiore per i pazienti con demenza.

In passato quindi, l'enfasi esclusiva sulla media di gruppo ha oscurato un parametro altrettanto importante come la ISV, che è in grado di fornire informazioni univoche e predittive sul funzionamento cognitivo, al di là della media di gruppo (Hultsch et al. 2004; Jensen 1992), e di rendere più evidenti le differenze di performance tra popolazioni diverse (Hultsch et al. 2000; Murtha et al. 2002).

Per ISV intendiamo la fluttuazione della performance tra i trial nel corso dell'esecuzione di uno stesso compito. Ciò determina un aumento della deviazione standard del parametro registrato (variabile dipendente) e quindi della sua variabilità. Si possono studiare fluttuazioni anche per intervalli di tempo più lunghi di un singolo task sperimentale (ad es. ore, giorni o settimane), ma lo studio di tali tipi di oscillazioni (circadiane, ultradiane, ecc.) non rientra negli scopi della presente *review*. Negli studi qui riportati, le differenze di gruppo per ISV non si confondono mai con le differenze tra le medie.

Già nel lontano 1926, Henry Head scriveva che “*an inconsistent response is one of the most striking consequences of lesions to the cerebral cortex*” (Head 1926). Recentemente è stato documentato che l'aumentata ISV contraddistingue le performance di alcune popolazioni cliniche e non: bambini, anziani, pazienti con demenze, lesioni cerebrali, ADHD, schizofrenici, bipolari. Esistono inoltre chiare evidenze provanti che l'aumento della ISV è associato ad alterazione del funzionamento dei lobi frontali, del sistema dopaminergico e presenta una base di ereditabilità.

1.1. ISV e lifespan

Il rapporto tra ISV nelle performance cognitive ed età è descritto da una curva ad U. La ISV diminuisce progressivamente durante l'infanzia e l'adolescenza, raggiunge il minimo verso i 15-20 anni, lo mantiene fino a circa 35-40 anni per poi aumentare progressivamente con l'aumento dell'età (Williams et al. 2005; Li et al. 2004). La performance cognitiva segue l'andamento inverso, a U rovesciata: raggiunge il massimo in adolescenza e decresce in tarda età (Li et al. 2004) con il concomitante peggioramento di attenzione, memoria e linguaggio. Per questo, la ISV viene considerata un biomarker attendibile dello stato d'invecchiamento (Strauss et al. 2002; Li et al. 2001; Anstey et al. 2005; Shipley et al. 2006) e un importante indice comportamentale dello stato d'integrità generale del sistema nervoso centrale (Hultsch et al. 2004; Hedden et al. 2004), in particolare delle funzioni di controllo esecutivo e attentivo mediate dalle corteccie frontali e alterate in vecchiaia (Bunce et al. 1993; West et al. 2002).

1.2. ISV e patologie psichiatriche e neurologiche

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Molti studi sull'ISV riguardano il deficit di attenzione e iperattività (ADHD). Il deficit di attenzione sostenuta si diagnostica non solo e non necessariamente osservando l'aumento medio dei TR in compiti in cui si richiede una performance continua per alcuni minuti, ma soprattutto registrando un aumento significativo della variabilità dei RT (ISV-RT). Infatti il Conner's Continuous Performance Test (computerized CPT; Conners 2000), uno degli strumenti per l'*assessment* del deficit di attenzione più diffusi al

mondo, si affida principalmente a parametri come deviazione standard dei RT e variabilità nel tempo della deviazione standard per produrre una probabilità di *matching* con le popolazioni cliniche (es. ADHD o neurologica).

Le evidenze empiriche a supporto dell'utilità diagnostica dell'ISV-RT sono numerose. Inizialmente, Castellanos e Tannock (2002) hanno documentato che l'aumento dell'ISV è una delle caratteristiche che meglio distinguono la popolazione ADHD dai controlli. Il dato è stato replicato indipendentemente in diversi laboratori (Westerberg et al. 2004; Leth-Steensen et al. 2000; Vaurio et al. 2009; Gilden e Hancock 2007). Inoltre, studi su gemelli omozigoti mostrano la presenza di un legame tra iperattività e ISV (Kuntsi et al. 2001; Kuntsi e Stevenson 2001). Dimostrano inoltre che l'aumento della ISV è associato alla presenza di due copie di alleli mutati (DAT1) e che tale mutazione rappresenta un alto rischio per l'insorgenza di ADHD (Bellgrove et al. 2005).

Disturbo bipolare. Alcuni studi su pazienti adulti affetti da disturbo bipolare (DB) dimostrano non solo la presenza di un deficit di attenzione sostenuta in questi pazienti (Clark et al. 2002; Winters et al. 1981), ma anche un interessante aumento della ISV-RT, oltre ad un maggior numero di errori di omissione, false detezioni e perseverazioni (Bora et al. 2006) non spiegabili dall'assunzione di farmaci. Alcuni risultati sul disturbo bipolare in un campione di giovani provano che l'alta ISV è un tratto di stile comportamentale che non viene modificato dall'assunzione di farmaci. Nel caso specifico erano oggetto d'indagine farmaci anticonvulsivanti, antipsicotici atipici, antidepressivi, sali di litio e ansiolitici (Brotman et al. 2009). Confrontando la performance di tre gruppi, giovani DB in fase eutimica (età media: 14 anni), giovani sani con un familiare con DB (gruppo alto rischio) e sani non a rischio in un task di Flanker Continuous Performance Test, il gruppo DB e quello ad alto rischio presentavano un aumento significativo dell'ISV-RT rispetto ai sani non a rischio e, soprattutto, non differivano tra loro. Questo risultato veniva confermato anche quando i casi di comorbidità con ADHD o disturbi d'ansia erano esclusi dall'analisi. Tra i giovani a rischio non si riscontrava alcuna differenza se il familiare con DB era un fratello o un genitore. Questo lavoro proverebbe che l'alta ISV, e quindi difficoltà di attenzione sostenuta, ha caratteristiche di ereditarietà, è presente in pazienti con DB nella fase eutimica così come nella popolazione non clinica ma ad alto rischio di DB e può essere considerato un endofenotipo, o *biomarker*, del disturbo bipolare.

Demenze. Abbiamo già sottolineato che la prestazione media tra pazienti affetti da demenza lieve, artrite e controlli sani pareggiati per età anagrafica, non differisce; mentre la differenza tra gruppi si apprezza se la variabilità intra-individuale viene presa in considerazione. Il confronto tra pazienti con demenza e quelli con artrite prova che l'aumento della ISV non è da ascrivere a lentezza nell'esecuzione motoria (Hultsch et al. 2000). Un dato interessante mostra che un pattern di aumentata ISV è osservabile anche in pazienti con lieve flessione cognitiva e che non soddisfano i criteri per la diagnosi di demenza (Christensen et al. 2005), provando l'utilità dell'aumentata ISV nell'individuare condizioni pre-cliniche. Inoltre, pazienti con demenza da coinvolgimento del lobo frontale mostrano maggiore ISV allo Stroop test rispetto a pazienti con demenza di tipo Alzheimer (Murtha et al. 2002), individuando come centrale il ruolo delle regioni frontali nel regolare la variabilità di risposta.

Traumatic brain injury (TBI). I pazienti con trauma cranio-encefalico (*traumatic brain injury, TBI*) mostrano anch'essi aumentata ISV nella performance continua (Stuss et al. 1994;

Burton et al. 2002). I pazienti con lesioni del lobo frontale mostrano un significativo aumento della variabilità intra-individuale rispetto a TBI con altre lesioni (Stuss et al. 2003). Il ruolo dei lobi frontali nel regolare la ISV è confermato anche con compiti di memoria (Janowsky et al. 1989; Nyberg et al. 1996).

1.3. Neuroanatomia, neuromodulazione e genetica associati alla ISV

Neuroanatomia. Risultati provenienti da aree di ricerca diverse convergono nell'individuare nei lobi frontali la sede neuroanatomica che regola l'ampiezza della variabilità intra-individuale. Nei precedenti paragrafi si è già evidenziato che ad alterazioni dell'attività del lobo frontale, come nelle demenze (Murtha et al. 2002) e più in generale in vecchiaia (Bunce et al. 1993; West et al. 2002), si associa un aumento consistente della ISV. Anche a lesioni acquisite dei lobi frontali da TBI consegue un aumento della variabilità intra-individuale (Stuss et al. 1994; Burton et al. 2002). Inoltre, la diminuzione della ISV nel passaggio dall'infanzia all'adolescenza rispecchia cambiamenti morfologici dei lobi frontali (Williams et al. 2005). In particolare, durante tale passaggio d'età si osserva la riduzione della densità della sostanza grigia frontale, soprattutto a causa dei processi di "potatura" delle ramificazioni dendritiche (Gogtay et al. 2004; Sowell et al. 2003): come risultato della potatura si otterrebbe una più efficiente funzionalità neuronale e una concomitante riduzione della ISV. Anche le modificazioni volumetriche della sostanza bianca lungo l'arco di vita presentano un andamento a U-rovesciata, simile a quello della ISV (Williams et al. 2005; Paus 2005).

Neuromodulazione e genetica. Alterazioni a carico del sistema dopaminergico sono documentate in popolazioni cliniche che mostrano aumentata ISV: es. ADHD (Castellano et al. 2002; Bellgrove et al. 2005), DB (Craddock e Forty. 2006; Keikhae et al. 2005), schizofrenia (Manoach 2003), invecchiamento (Hultsch et al. 2002; Rabbitt et al. 2001). Recenti modelli computazionali hanno mostrato che la riduzione dell'attività dopaminergica si associa all'aumento del rumore neuronale e quindi a peggioramento della performance e aumento della ISV (Winterer et al. 2004; Cabeza et al. 2004).

L'enzima COMT è responsabile della degradazione della dopamina nella corteccia frontale (Weinshilboum et al. 1999). Portatori dell'allele Val del gene COMT hanno livelli di dopamina inter-sinaptica più bassi rispetto ai portatori dell'allele Met, a causa dell'aumentata attività enzimatica di Val. I portatori di Val sono molto più variabili nei tempi di reazione in un compito di discriminazione percettiva rispetto ai Met (Egan et al. 2001): questo dato suggerisce un legame tra il sistema dopaminergico frontale e l'ISV. Altri studi recenti mostrano un'associazione tra mutazioni dei geni codificanti per COMT e DAT1 e aumento dell'ISV-RT (Stefanis et al. 2005; Bellgrove et al. 2005). Considerato che COMT e DAT1 sono stati identificati come geni implicati nel DB, è plausibile ipotizzare che anomalie dell'ISV-RT siano legate alla disregolazione del sistema dopaminergico nel DB (Craddock e Forty 2006; Keikhae et al. 2005). L'alto grado di ereditabilità dell'ISV-RT è confermato da dati su bambini iperattivi (Kuntsi et al 2006).

Per riassumere, dai dati a disposizione si può concludere che la ISV ha origini multifattoriali. I cambiamenti morfologici della sostanza grigia dovuti a normali processi maturativi, lesioni o neuro-degenerazione, soprattutto del lobo frontale, influenzano l'ampiezza della ISV. Anche le disconnessioni dovute a tratti di sostanza bianca immaturi o degradati possono causare l'aumento della ISV. Infine, studi su popolazioni cliniche e di genetica provano che il sistema

dopaminergico, espresso principalmente nel lobo frontale, giochi un ruolo determinante nel regolare la ISV.

2. Analisi dello spettro di frequenza: evidenze da popolazioni ADHD e TBI

Passiamo ora a una particolare analisi dei TR. Partendo dall'osservazione dell'aumento della ISV in alcune popolazioni cliniche, recenti studi hanno applicato tecniche di analisi dello spettro di frequenza alla variabilità della performance, al fine d'individuare le frequenze di base cui oscillano i TR e quindi la resa attentiva². L'assunto è che *network* neurali fungano da oscillatori biologici per determinare alternanze prevedibili di stati mentali (es. pensiero introspettivo vs attenzione *task oriented*).

2.1. Evidenze dal disturbo da deficit di attenzione e iperattività

L'applicazione delle tecniche di analisi in frequenza ai TR prodotti da bambini affetti da ADHD durante l'esecuzione di compiti continui di attenzione sostenuta mostra la presenza di peculiari frequenze di oscillazione dei TR e quindi della variabilità intra-individuale, oltre all'aumento della ISV rispetto al gruppo di controllo. La prima osservazione a tal riguardo riporta TR che oscillano alla frequenza di 0,05 Hz, quindi con un periodo min-min di 20 secondi, in bambini con ADHD ma non nei controlli, acquisiti in un Flanker task (compito di gestione del conflitto; Castellanos et al. 2005).

Un limite di questo studio è costituito dal fatto che il compito durava solo 3 minuti. Una durata così bassa riduce la sensibilità dell'analisi spettrale per la parte bassa della banda di frequenza in oggetto: ad es. 180 s possono contenere solo una oscillazione a 0,01 Hz. Successivamente Di Martino et al. (2008) hanno esteso la durata del campionamento a 930 s (circa 15 minuti) e, dividendo l'intera banda di frequenza in quattro range, hanno confermato che il range da ,027 a ,073 Hz, centrato a ,044 Hz, mostra potenze maggiori negli ADHD rispetto ai controlli. Anche valutando solo la frequenza con cui si presentano gli errori in un Flanker task, i bambini con ADHD mostrano alte potenze intorno a ,05 Hz che i controlli di pari età non mostrano (Yordanova et al. 2011). Complessivamente questi dati suggeriscono che pazienti con deficit d'attenzione presentino dei cali attentivi con occorrenza prevedibile: ogni 20 secondi circa. Questo risultato è stato interpretato come prova dell'intrusione nell'attività *goal oriented* del *default mode network* (DMN; vedi sezione successiva per una trattazione più estesa): una rete corticale funzionalmente interconnessa che lega le cortece parietali posteriori a quelle mediali prefrontali ed è coinvolta nel pensiero introspettivo (Sonuga-Barke e Castellanos 2007). Il *pattern* di oscillazione di TR ed errori a ,05 Hz è stato assunto come "buon predittore" per la diagnosi di ADHD e viene attualmente considerato un *biomarker* o endofenotipo dell'ADHD (Sonuga-Barke e Castellanos 2007).

Dati convergenti provengono inoltre da studi di psicofisiologia. RegISTRAZIONI di DC-EEG a riposo su adulti (Helps et al. 2008; Vanhatalo et al. 2004) e adolescenti (Helps et al. 2010) hanno fornito evidenze di oscillazioni a bassa frequenza (*range* 0,06-0,2 Hz) stabili nel tempo e ascrivibili ai siti mesiali frontali, posteriori e centrali. Questi segnali a bassa frequenza si attenuano nella transizione dalla fase di riposo a quella di esecuzione di un compito, ma sorprendentemente

² La serie temporale rappresentata dai TR ordinati in funzione del tempo di presentazione del relativo *trial* viene assunta come segnale su cui effettuare una scomposizione delle frequenze di base mediante trasformate di Fourier o *wavelet* per segnali non-stazionari.

quei partecipanti che non mostrano attenuazione del segnale a bassa frequenza riportano molti più sintomi d'inattenzione e iperattività in scale cliniche per l'ADHD (Broyd et al. 2011; Helps et al. 2009).

2.2 Evidenze dal traumatic brain injury

Abbiamo precedentemente evidenziato come i pazienti con TBI, particolarmente quelli con lesioni frontali, mostrino un aumento caratteristico della ISV in compiti di attenzione sostenuta (Stuss et al. 1994; Burton et al. 2002; Stuss et al. 2003). Infatti, le funzioni neuropsicologiche posso rimanere alterate per anni dopo un TBI e i deficit di attenzione e funzioni esecutive sono tra le conseguenze più comuni e invalidanti di tale patologia (Di Russo et al. 2005; Gazzellini et al. 2012a). In un recente lavoro, tecniche di analisi in frequenza sono state applicate a TR e segnale elettroencefalografico quantitativo (QEEG) registrati su giovani pazienti con lesioni frontali da TBI impegnati nell'esecuzione di quattro compiti di attenzione sostenuta (Gazzellini et al. 2012b).

In questo studio è stato selezionato un gruppo di bambini affetti da deficit dell'attenzione sostenuta secondaria a TBI con lesioni del lobo frontale e un gruppo di partecipanti neurologicamente sani con *matching* uno-a-uno per età e sesso. Ogni partecipante ha eseguito quattro *task* di attenzione sostenuta della durata media di circa 18 minuti ciascuno (orientamento automatico, volontario, Flanker e sustained attention to response task-SART). Ognuno dei quattro *task* coinvolgeva aspetti attentivi diversi: rispettivamente orientamento dell'attenzione visuo-spaziale automatico, orientamento visuo-spaziale volontario, gestione del conflitto, vigilanza e inibizione.

Dai risultati³ è emersa la presenza di una frequenza di oscillazione significativa a 0,01 Hz sia dei TR che dei rapporti EEG per i pazienti ma non per i controlli. I risultati suggeriscono che i pazienti con lesione acquisita del lobo frontale presentino oscillazioni periodiche, più lente (≈ 100 sec) rispetto ai pazienti ADHD (20 sec). Questo dato può essere spiegato dal generale rallentamento dell'attività cognitiva dei pazienti TBI rispetto agli ADHD, evidenziato grazie alla maggiore durata dei *task* (circa 19 min) rispetto a quanto precedentemente utilizzato, aumentando di fatto il numero di osservazioni nelle bande di frequenze più basse. I risultati inoltre forniscono prove a favore del rapporto theta/beta frontale come un correlato neurofisiologico dell'oscillazione dei TR e dell'intrusione del DMN. Permettono inoltre di chiarire la natura cross-eziologica (dall'ADHD al TBI) del *pattern* oscillatorio nel deficit di attenzione sostenuta.

Oltre alle implicazioni teoriche, è possibile individuare implicazioni cliniche di questo studio riguardanti la vita quotidiana. Insegnanti e *caregiver* possono tenere in considerazione la presenza di cali regolari dell'attenzione e adottare comportamenti tesi a limitare tale problema: es. ripetizione del messaggio verbale, identificazione dei momenti di inattenzione, ri-orientamento dell'attenzione sul *task*, *refresh* dell'obiettivo in corso.

Per concludere questa sezione è senza dubbio importante sottolineare che mentre l'aumento della ISV come *biomarker* identificativo è documentato per diverse popolazioni cliniche, sia psichiatriche che neurologiche (DB, ADHD, demenza e TBI), le peculiari frequenze d'oscillazione

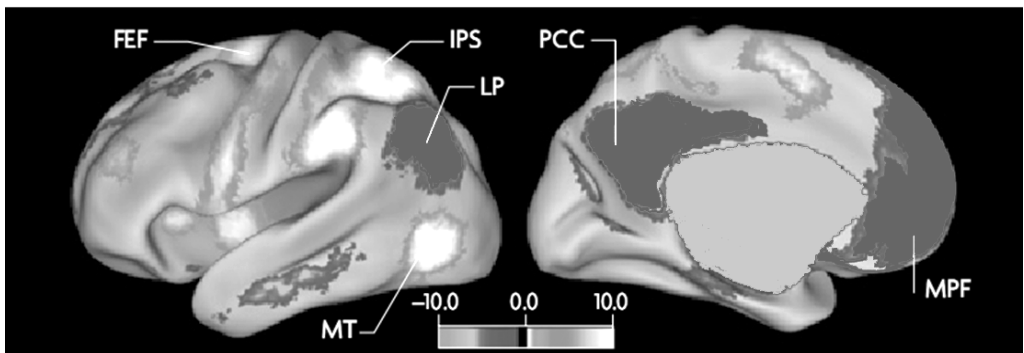
³ Analisi in frequenza *wavelet* sono state applicate ai TR ed ai rapporti di potenza EEG Theta (4-7 Hz)/Beta (15-18 Hz). La letteratura scientifica ha evidenziato come i pazienti ADHD possano mostrare una riduzione del ritmo beta e un aumento del ritmo theta nel tracciato EEG, particolarmente sui siti centrali e frontali dello scalpo (Lubar e Shouse 1976; Lubar e Lubar 1984).

che possono caratterizzare una condizione patologica sono al momento disponibili solo per ADHD (.05 Hz) e TBI frontali (.01 Hz). In futuro sarebbe interessante verificare se anche in altre condizioni psicopatologiche sia possibile individuare frequenze d'oscillazione specifiche deputate a essere assunte come *biomarker* della patologia.

3. Correlati neurofisiologici di aumentata ISV e frequenze di oscillazione in condizioni normali e patologiche

La *functional connectivity* è una recente tecnica di analisi del segnale BOLD (fMRI) che permette di stabilire, attraverso analisi correlazionali, quali aree corticali tendono ad attivarsi simultaneamente e quindi quali aree partecipano presumibilmente allo stesso *network*. Attraverso questa tecnica si è dimostrato che in condizioni di riposo, quindi con i partecipanti svegli ma non impegnati nell'esecuzione di alcun compito, si attiva un *network* funzionalmente interconnesso denominato (*default mode network*, DMN) e costituito da precuneo/corteccia cingolata posteriore (PCC), corteccia prefrontale mediale (mPFC), corteccia parietale mediale e laterale (**figura 1**, aree scure; Fox e Raichle 2007; Fox et al. 2005; Fox et al. 2006; Fransson 2005, 2006; Greicius et al. 2003; Raichle et al. 2001). Il DMN pulsa con range di frequenza .05-.1 Hz (periodo 20-10 secondi; Balduzzi et al. 2004; De Luca et al. 2006; Vanhatalo et al. 2004) e alterna la propria attivazione con un *network* denominato *task positive*, ad esso anticorrelato. Il *task positive network* è costituito da corteccia prefrontale dorso laterale, FEF, area motoria supplementare, corteccia parietale inferiore, IPS (Fransson, 2005, 2006; **figura 1**).

Figura 1. *Network anticorrelati* (Fox & Raichle, 2007). Aree scure: anti correlate all'esecuzione di un compito (*default mode network*), MPF middle prefrontal, PCC posterior cingulate cortex, LP lateral parietal. Aree chiare: correlate positivamente all'esecuzione di un compito, FEF frontal eye fields, IPS intraparietal sulcus



L'attività del DMN è coinvolta nel pensiero introspettivo (Fransson 2005, 2006) e dovrebbe normalmente deattivarsi nella transizione dallo stato di riposo a quello di attività orientata a uno scopo. Maggiori risorse attentive un compito richiede, maggiore e più completa dovrebbe essere la deattivazione del DMN (Fransson 2006; McKiernan et al. 2006). Al contrario, compiti semplici che richiedono poche risorse cognitive sono compatibili con un residuo di attività

contingente del DMN (Greicius et al. 2003). Le momentanee perdite d'attenzione mentre siamo impegnati in attività che ci interessano come ascoltare un discorso o appuntare qualcosa e che sperimentiamo quotidianamente sarebbero associate con il fallimento nel deattivare il DMN (Weissman et al. 2006) e quindi con un aumento dell'attività delle strutture cerebrali mediali (Drummond, et al. 2005). È stato dimostrato che a una ridotta deattivazione della corteccia cingolata posteriore precede di circa 30 secondi gli errori commessi in un flanker task (Eichele et al. 2008) e in un compito attentivo del tipo Go-/No-Go (Li et al. 2007). Un'alterazione della connettività funzionale tra la corteccia cingolata anteriore (ACC) e altre regioni del *task positive network* è stata osservata in pazienti con ADHD (Castellanos et al. 2008; Tian et al. 2006). Un'interessante ipotesi prevede che nei pazienti con ADHD la deattivazione della DMN non sarebbe mai completa (Fassbender et al. 2009), ma che invece la sua attività intruda durante l'esecuzione dell'attività orientata ad uno scopo, causando perdita d'attenzione (Sonuga-Barke e Castellanos 2007). Tali cali d'attenzione non sarebbero casuali, ma seguirebbero un andamento periodico, come riportato nella letteratura sulle oscillazioni dei TR. La frequenza dei cali d'attenzione, considerati in termini di errori, omissioni e TR lenti, rispecchierebbe la frequenza di attivazione del DMN e la sua intrusione nell'attività orientata a uno scopo. Questa ipotesi è nota come *default mode interference hypothesis* (Sonuga-Barke e Castellanos 2007).

I risultati precedentemente illustrati di oscillazione di TR e QEEG sono compatibili con la perdita di capacità d'inibizione del DMN durante l'impegno in un compito a seguito di lesioni localizzate nei lobi frontali, quindi della conseguente incapacità di ri-orientare l'attenzione, un volta persa, sull'oggetto esterno.

3.1. Strutture corticali mesiali e pensieri ruminativi e riferiti al sé

Abbiamo precedentemente visto come il *network* denominato *default mode* sia costituito prevalentemente da strutture corticali mesiali con l'aggiunta di un'area del parietale laterale. Northoff e Bermpohl (2004) hanno proposto un interessante modello neuroanatomico del sé che chiama in causa proprio le strutture mediali del cervello. Come risultato di un'attenta *review* dei lavori sperimentali disponibili, essi propongono che le strutture corticali mediali costituiscano una unità funzionale per l'elaborazione di stimoli riferiti al sé (*self-referential stimuli*). Le aree di tale unità sono infatti anatomicamente altamente interconnesse tra loro, tendono ad attivarsi simultaneamente (alta connettività funzionale) e inoltre sono connesse con le strutture mesencefaliche e del tronco deputate al controllo autonomico e al sistema limbico deputato all'espressione emotiva.

Per stimoli riferiti al sé si intendono quegli stimoli, esterni o interni, che riguardano aspetti propri dell'individuo che li percepisce o che se li rappresenta, nel caso di stimoli interni. Esempi di stimoli esterni riferiti al sé sono: stimoli sociali e relazionali, affermazioni relative ad abilità, emozioni, attitudini, tratti di personalità, che l'individuo percepisce (es. ascolta o legge) e che riconosce come appartenenti alla rappresentazione che ha di sé. La rilevanza per il sé di uno stimolo non è intrinseca allo stimolo stesso, ma è determinata dall'individuo stesso e dal contesto interpersonale in cui è percepito. Esempi di stimoli interni riferiti al sé sono: stimoli propriocettivi (es. dolorifici, riguardanti postura, tensioni muscolari o stato di attivazione psicofisiologica), rappresentazione unitaria del proprio schema corporeo, pensieri o immagini mentali riguardanti il sé, memorie autobiografiche riguardanti il sé, giudizi su stati emotivi percepiti, giudizi di azioni compiute, giudizi morali, credenze circa le proprie abilità, attitudini, tratti di personalità.

Il modello di Northoff e Bermpohl individua quattro strutture mesiali, ognuna delle quali

è deputata a effettuare elaborazioni specifiche, ma che nella loro congiunzione costituiscono il sé e le sue funzioni. La corteccia prefrontale orbito-mediale (OMPFC) può essere considerata la porta d'ingresso del sistema mediale e integra stimoli multimodali entero- e esteroceettivi. È un'area che si occupa di classificare e rappresentare gli stimoli percepiti lungo il continuum "riferito al sé vs. non riferito al sé". Quest'area è particolarmente attiva quando l'individuo deve decidere se una determinata affermazione circa attitudini, tratti o emozioni è riferibile a sé oppure no. La corteccia prefrontale dorso mediale (DMPFC) è coinvolta nella valutazione sull'asse positivo-negativo degli stimoli riferiti al sé: ad esempio il giudizio circa le proprie emozioni o propri tratti di personalità e il giudizio morale. Quest'area sembra inoltre giocare un ruolo importante nella teoria della mente e nel rappresentarsi lo stato mentale altrui. La corteccia cingolata anteriore (ACC) ha funzioni di controllo e monitoraggio di azioni e processi cognitivi. È responsabile, ad esempio, di processi come la selezione della risposta, la capacità d'inibire un'azione, la gestione di un conflitto, la detezione di un errore, il controllo della performance, in particolar modo per stimoli e contesti riferiti al sé e indipendentemente dalla modalità sensoriale di accesso. Sembra che la funzione di monitoraggio delle proprie azioni sia compromessa nei pazienti con schizofrenia (Carter et al. 2001). La corteccia cingolata posteriore (PCC) e parte del precuneo sono deputati al processo d'integrazione degli stimoli riferiti al sé nella rappresentazione più ampia, stabile e unitaria del sé. Il modello è supportato in ogni sua parte da evidenze empiriche, soprattutto da studi di fMRI, la cui descrizione va oltre l'intento della presente revisione.

Anche Northoff e Bermpohl riportano che le strutture mediali sono attive in fase di riposo (semplice fissazione di una croce), ma vengono deattivate nella transizione verso un'attività orientata ad uno scopo a favore dell'attivazione di aree corticali laterali. Secondo Northoff e Bermpohl l'unità funzionale mediale coincide con il DMN. Dal punto di vista psicologico, l'attività dell'unità funzionale mediale coincide con la rappresentazione e l'elaborazione di informazioni riferite al sé: ciò che Damasio ha chiamato "*the core self*" e James descriveva come "*continuous stream of subjective experience*". Inoltre, dato che le strutture corticali mesiali sono filogeneticamente antiche e quindi non limitate alla nostra specie, gli autori considerano ragionevole assumere che anche altre specie animali possano mostrare una elaborazione di stimoli riferiti al sé mediata da tali strutture.

3.2. Alterata attivazione delle strutture corticali mediali nel disturbo depressivo maggiore

L'aumento del livello di attivazione delle strutture mediali afferenti al DMN e l'aumento della loro connettività funzionale con ACC e talamo sono stati registrati in pazienti affetti da depressione maggiore quando non impegnati in alcun compito (*resting state*; Greicius et al. 2007). Questo dato è coerente con l'aumento del pensiero introspettivo e riferito al sé che caratterizza questi pazienti. Uno studio recente di fMRI (Grimm et al. 2009) ha mostrato in 27 pazienti affetti da depressione maggiore una ridotta modificazione del livello di attivazione, già elevato a riposo, delle strutture mediali corticali (DMPFC, ACC, PCC-precuneo) e alcune sottocorticali (talamo dorso-mediale, nucleo striato ventrale) rispetto al gruppo di controllo quando veniva chiesto loro di giudicare quanto sentivano propri alcuni stimoli emotivi positivi e negativi. In particolare, questo studio dimostra che nei pazienti affetti da depressione maggiore, il noto effetto di auto attribuzione di emozioni negative è legato ad un aumento dei pensieri introspettivi (o egocentrati)

e a un'alterazione della fisiologia (ridotta modificabilità) delle strutture corticali e sottocorticali mediali che si ritiene siano il substrato neuroanatomico dei pensieri legati al sé.

4. Conclusioni

Per riassumere, la recente letteratura mostra come alcune condizioni psicopatologiche possano essere associate a un aumento della variabilità di risposte comportamentali. In particolare, alcune popolazioni cliniche, di area sia psicopatologica che neurologica (disturbo bipolare, schizofrenia, ADHD, TBI, patologie neurodegenerative), presentano un aumento significativo della variabilità intra-individuale dei tempi di reazione (ISV), registrati nell'esecuzione di compiti di attenzione sostenuta, cui si associano, contrariamente, TR medi uguali a quelli dei gruppi di controllo. Considerando quindi unicamente la media della performance, come da consuetudine sperimentale, non ci accorgeremmo di alcuna differenza tra popolazione clinica e non clinica.

Per questo motivo, l'aumento della ISV può essere considerato un *biomarker* identificativo per un sottostante stato patologico, sia di natura neurologica che psicopatologica (MacDonald et al. 2006).

L'aumentata ISV può avere una determinazione genetica ed è legata all'alterazione del sistema dopaminergico, della fisiologia dei lobi frontali e delle strutture corticali mesiali.

Partendo dall'osservazione dell'aumento della ISV in alcune popolazioni cliniche, recenti applicazioni di analisi dello spettro di frequenza (es. trasformate di Fourier e *wavelet*) alla serie temporale dei TR hanno permesso di estrapolare specifiche frequenze di oscillazione dei TR, quindi dei cali attentivi, che sembrano essere peculiari di alcune patologie, ad es. 0,05 Hz (periodo di attenzione min-max = 20 s) per gli ADHD e 0,01 Hz (periodo 100 s) per i pazienti con TBI e lesioni dei lobi frontali, che non si registrano nei controlli sani.

La frequenza dei cali d'attenzione, considerati in termini di errori, omissioni e TR lenti, rispecchierebbe la frequenza di attivazione del DMN, un network attivo nelle fasi di riposo, e la sua intrusione nell'attività orientata a uno scopo.

Le strutture corticali mesiali, di cui si compone principalmente il DMN, sono la sede del pensiero riferito al sé (Northoff e Bermpohl, 2004) e la loro iperattivazione e intrusione durante l'attività orientata a uno scopo è legata a problemi di eccesso di pensiero introspettivo e di stati ruminativi.

Possibili sviluppi dell'area di ricerca descritta in questa rassegna riguardano l'approfondimento dello studio delle frequenze di oscillazione della performance. In particolare, sarà utile capire se peculiari frequenze di oscillazioni comportamentali, così come l'aumentata ISV, possano essere assunte come *biomarker* della predisposizione fisiologica allo stato ruminativo, al pensiero egocentrato e quindi alla loro intrusione durante un'attività orientata e all'incapacità di riallocare l'attenzione all'esterno. Inoltre, sarà interessante verificare se la presenza di peculiari frequenze di oscillazioni comportamentali può essere candidata ad indicatore di una vulnerabilità psicopatologica sottostante in condizione subclinica o come antecedente dello scompenso clinico, quindi se è possibile estrapolare frequenze di oscillazioni comportamentali specifiche per patologia, come sembrerebbe essere per ADHD (0,05 Hz) e TBI (0,01 Hz). Le risposte a tali domande potrebbero rivelarsi utili non solo nel processo diagnostico, ma anche in quello terapeutico e riabilitativo. Infatti, uno dei vantaggi dei modelli integranti dati provenienti da psicopatologia e neuroscienze risiede nel consentire sia al ricercatore che al clinico di generare ipotesi di ricerca o d'intervento terapeutico *evidence based*. Fornire al paziente una psicoeducazione che comprenda anche gli aspetti neuropsicofisiologici va verso una consapevolezza del disturbo in ogni suo

aspetto, aumentando la probabilità di attivare forme di autoregolazione e metacognizione utili per il processo terapeutico e in grado di lavorare a favore di una più salda alleanza terapeutica, favorendo la percezione del paziente di essere compreso.

Bibliografia

- Anstey KJ et al. (2005). Biomarkers, health, lifestyle, and demographic variables as correlates of reaction time performance in early, middle, and late adulthood. *Q J Exp Psychol* 58, 5-21.
- Balduzzi D, Riedner BA, Tononi G (2008). A BOLD window into brain waves. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 15641-2.
- Bellgrove MA et al. (2005). Dissecting the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) phenotype: sustained attention, response variability and spatial attentional asymmetries in relation to dopamine transporter (DAT1) genotype. *Neuropsychologia* 43, 1847-57.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F (2007). Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 9, 468-77.
- Brotman MA, Rooney MH, Skup M, Pine DS, Leibenluft E (2009). Increased intrasubject variability in response time in youths with bipolar disorder and at-risk family members. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48, 628-35.
- Broyd SJ, Helps SK, Sonuga-Barke EJ (2011). Attention-induced deactivations in very low frequency EEG oscillations: differential localisation according to ADHD symptom status. *PLoS One* 6, e17325.
- Bunce D et al. (1993). Blocks in choice responding as a function of age and physical fitness. *Psychol Aging* 8, 26-33.
- Burton CL et al. (2002). Intraindividual variability in physical and emotional functioning: comparison of adults with traumatic brain injuries and healthy adults. *Clin Neuropsychol* 16, 264-79.
- Cabeza R et al. (eds) (2004). *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging*. Oxford University Press.
- Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, et al. (2008). Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 63, 332-7.
- Castellanos FX, Tannock R (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3, 617-28.
- Conners CK (ed) (2000). *Conners' continuous performance test II: Technical guide*. Multi-Health Systems, Toronto, Canada.
- Carter CS et al. (2001). Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry* 158, 1423-8.
- Castellanos FX, Sonuga-Barke EJ, Scheres A, Di Martino A, Hyde C, Walters JR (2005). Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability. *Biol Psychiatry* 57, 1416-23.
- Clark L, Iversen SD, Goodwin GM (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 180, 313-19.
- Christensen H et al. (2005). Within occasion intra-individual variability and pre-clinical diagnostic status: is intra-individual variability an indicator of mild cognitive impairment? *Neuropsychology* 19, 309-17.
- Craddock N, Forty L (2006). Genetics of affective (mood) disorders. *Eur J Hum Genet* 14, 660-68.
- De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* 29, 1359-67.
- Di Martino A, Ghaffari M, Curchack J, Reiss P, Hyde C, Vannucci M, et al. (2008). Decomposing intra-subject variability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 64, 607-14.
- Di Russo F, Incoccia C, Formisano R, Sabatini U, Zoccolotti P (2005). Abnormal motor preparation in severe traumatic brain injury with good recovery. *J Neurotrauma* 22, 297-312.
- Drummond SP, Bischoff-Grethe A, Dinges DF, Ayalon L, Mednick SC, Meloy MJ (2005). The neural basis of the psychomotor vigilance task. *Sleep* 28, 1059-68.

- Egan MF et al. (2001). Effect of COMT Val MET genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 6917-22.
- Eichele T, Debener S, Calhoun VD, Specht K, Engel AK, Hugdahl K, et al. (2008). Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 6173-8.
- Fassbender C, Zhang H, Buzy WM, Cortes CR, Mizuiri D, Beckett L, Schweitzer JB (2009). A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD. *Brain Res* 1273, 114-28.
- Fox MD, Raichle ME (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 8, 700-11.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 9673-8.
- Fox MD, Snyder AZ, Zacks JM, Raichle ME (2006). Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses. *Nat Neurosci* 9, 23-5.
- Fransson P (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp* 26, 15-29.
- Fransson P (2006). How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia* 44, 2836-45.
- Gazzellini S, Strazzer S, Stortini M, Veredice C, Beretta E, Lispi ML, et al. (2012a). Pediatric rehabilitation of severe acquired brain injury: a multicenter survey. *Eur J Phys Rehabil Med* 48, 423-31.
- Gazzellini S, Napolitano A, Bisozzi E, Bauleo G, Benso F, Castelli E (2012b). Oscillazione periodica di TR e rapporto EEG theta/beta frontale in pazienti pediatriche con deficit dell'attenzione sostenuta conseguente ad ABI. Congresso annuale SINP (Società Italiana di Neuropsicologia). Roma, 9-10 Novembre 2012.
- Gilden DL, Hancock H (2007). Response variability in attention-deficit disorders. *Psychol Sci* 18, 796-802.
- Gogtay N et al. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 8174-79.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 253-8.
- Greicius MD et al. (2007). Resting state functional connectivity in major depression: Abnormally increased contribution from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 62, 429-37.
- Grimm S, Ernst J, Boesiger P, Schuepbach D, Hell D, Boeker H, Northoff G (2009). Increased self-focus in major depressive disorder is related to neural abnormalities in subcortical-cortical midline structures. *Hum Brain Mapp* 30, 2617-27.
- Head H (1926). *Aphasia and Kindred Disorders of Speech*. Cambridge University Press.
- Hedden T, Gabrieli JDE (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 5, 87-97
- Helps S, James C, Debener S, Karl A, Sonuga-Barke EJ (2008). Very low frequency EEG oscillations and the resting brain in young adults: a preliminary study of localisation, stability and association with symptoms of inattention. *J Neural Transm* 115, 279-85.
- Helps SK, Broyd SJ, James CJ, Karl A, Chen W, Sonuga-Barke EJ (2010). Altered spontaneous low frequency brain activity in attention deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res* 1322, 134-43.
- Helps SK, Broyd SJ, James CJ, Karl A, Sonuga-Barke EJS (2009). The Attenuation of Very Low Frequency Brain Oscillations in Transitions from a Rest State to Active Attention. *J Psychophysiol* 23, 191-8.
- Hultsch DF, MacDonald SWS (2004). Intraindividual variability in performance as a theoretical window onto cognitive aging. In Dixon RA et al. (eds) *New Frontiers in Cognitive Aging*, pp. 65-88. Oxford University Press.
- Hultsch DF et al. (2000). Intraindividual variability in cognitive performance in the elderly: comparison of adults with mild dementia, adults with arthritis, and healthy adults. *Neuropsychology* 14, 588-98.
- Hultsch DF et al. (2002). Variability in reaction time performance of younger and older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 57, P101-P115.
- Janowsky JS et al. (1989). Source memory impairment in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 27, 1043-56.

- Jensen AR (1992). The importance of intraindividual variation in reaction time. *Pers Individ Dif* 13, 869-81.
- Keikhaee MR, Fadai F, Sargolzaee MR, Javanbakht A, Najmabadi H, Ohadi M (2005). Association analysis of the dopamine transporter (DAT1)-67A/T polymorphism in bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 135b, 47-9.
- Kuntsi J et al. (2001). Psychological mechanisms in hyperactivity: I. Response inhibition deficit, working memory impairment, delay aversion, or something else? *J Child Psychol Psychiatry* 42, 199-210.
- Kuntsi J and Stevenson J (2001). Psychological mechanisms in hyperactivity: II. The role of genetic factors. *J Child Psychol Psychiatry* 42, 211-19.
- Kuntsi J, Rogers H, Swinard G, et al. (2006). Reaction time, inhibition, working memory and “delay aversion” performance: genetic influences and their interpretation. *Psychol Med* 36, 1613-24.
- Leth-Steenen C et al. (2000). Mean response times, variability, and skew in the responding of ADHD children: a response time distributional approach. *Acta Psychol (Amst.)* 104, 167-90.
- Li CS, Yan P, Bergquist KL, Sinha R (2007). Greater activation of the “default” brain regions predicts stop signal errors. *Neuroimage* 38, 640-8.
- Li CS et al. (2004). Transformations in the couplings among intellectual abilities and constituent cognitive processes across the life span. *Psychol Sci* 15, 155-63.
- Li CS et al. (2001). Short-term fluctuations in elderly people’s sensorimotor functioning predict text and spatial memory performance: the MacArthur Successful Aging Studies. *Gerontology* 47, 100-16.
- Lubar JF, Shouse MN (1976). EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): a preliminary report. *Biofeedback Self Regul* 1, 293-306.
- Lubar JO, Lubar JF (1984). Electroencephalographic biofeedback of SMR and beta for treatment of attention deficit disorders in a clinical setting. *Biofeedback Self Regul* 9, 1-23.
- MacDonald SW, Nyberg L, Bäckman L (2006). Intra-individual variability in behavior: links to brain structure, neurotransmission and neuronal activity. *Trends Neurosci* 29, 474-80.
- Manoach DS (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res* 60, 285-98.
- McKiernan KA, D’Angelo BR, Kaufman JN, Binder JR (2006). Interrupting the “stream of consciousness”: an fMRI investigation. *Neuroimage* 29, 1185-91.
- Murtha S et al. (2002). Increased variability accompanies frontal lobe damage in dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 8, 360-72.
- Northoff G, Bermpohl F (2004). Cortical midline structures and the self. *Trends in Cognitive Sciences* 8, 102-7.
- Nyberg L et al. (1996). General and specific brain regions involved in encoding and retrieval of events: what, where, and when. *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 11280-5.
- Paus T (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Sci* 9, 60-8.
- Rabbitt P et al. (2001). There are stable individual differences in performance variability, both from moment to moment and from day to day. *Q J Exp Psychol A* 54, 981-1003.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 676-82.
- Shiple BA et al. (2006). Cognition and all-cause mortality across the entire adult age range: health and lifestyle survey. *Psychosom Med* 68, 17-24.
- Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 31, 977-86.
- Sowell ER et al. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci* 6, 309-15.
- Stefanis NC, van Os J, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Stefanis CN (2005). Effect of COMT Val158Met polymorphism on the Continuous Performance Test, Identical Pairs Version: tuning rather than improving performance. *Am J Psychiatry* 162, 1752-4.
- Strauss E et al. (2002). Intraindividual variability in cognitive performance in three groups of older adults: cross-domain links to physical status and self-perceived affect and beliefs. *J Int Neuropsychol Soc* 8, 893-906.

- Stuss DT et al. (1994). Characterization of stability of performance in patients with traumatic brain injury: variability and consistency on reaction time tests. *Neuropsychology* 8, 316-24.
- Stuss DT et al. (2003). Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. *Brain* 126, 2363-80.
- Tian L, Jiang T, Wang Y, Zang Y, He Y, Liang M, et al. (2006). Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 400, 39-43.
- Vanhatalo S, Palva JM, Holmes MD, Miller JW, Voipio J, Kaila K (2004). Infraslow oscillations modulate excitability and interictal epileptic activity in the human cortex during sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 5053-7.
- Vaurio RG, Simmonds DJ, Mostofsky SH (2009). Increased intra-individual reaction time variability in attention-deficit/hyperactivity disorder across response inhibition tasks with different cognitive demands. *Neuropsychologia* 47, 2389-96.
- Weinshilboum RM et al. (1999). Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 39, 19-52.
- Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci* 9, 971-8.
- West R et al. (2002). Lapses of intention and performance variability reveal age-related increases in fluctuations of executive control. *Brain Cogn* 49, 402-19.
- Westerberg H et al. (2004). Visuo-spatial working memory span: a sensitive measure of cognitive deficits in children with ADHD. *Child Neuropsychol* 10, 155-61.
- Williams BR et al. (2005). Inconsistency in reaction time across the lifespan. *Neuropsychology* 19, 88-96.
- Winterer G et al. (2004). Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161, 490-500.
- Winters KC, Stone AA, Weintraub S, Neale JM (1981). Cognitive and attentional deficits in children vulnerable to psychopathology. *J Abnorm Child Psych* 9, 435-53.
- Yordanova J, Albrecht B, Uebel H, Kirov R, Banaschewski T, Rothenberger A, et al. (2011). Independent oscillatory patterns determine performance fluctuations in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Brain* 134, 1740-50.