

# Hvordan utvikles evnen til å overvåke egne feil?

En studie av error-related negativity (ERN),  
fiberkonnektivitet og hjernestruktur fra 8 til 19 år

Mari Torstveit og Victoria Torp Sells



Hovedoppgave ved Psykologisk Institutt

UNIVERSITETET I OSLO

Oktober 2010

## Sammendrag

Forfatter: Mari Torstveit og Victoria Torp Sells

Tittel: Hvordan utvikles evnen til å overvåke egne feil? En studie av error-related negativity (ERN), fiberkonnektivitet og hjernestruktur fra 8 til 19 år.

Veileder: Professor Kristine Beate Walhovd og professor Anders Martin Fjell

---

**Bakgrunn:** Evnen til å overvåke egne feil er en sentral funksjon ved vårt kognitive system, og er vist å henge sammen med hjerneutvikling, både strukturelt og funksjonelt. Feilovervåkning er nødvendig for vellykket tilpasning av atferd, men vi vet lite om hvordan denne evnen utvikles hos barn og ungdom. Error-related negativity (ERN) er en elektrofysiologisk komponent assosiert med feilovervåkning. Formålet med denne studien var å undersøke hvordan evnen til å overvåke egne feil utvikles ved å se på aldersrelaterte endringer i ERN, og videre i hvilken grad mål på hjernestruktur og fiberkonnektivitet kan forklare utviklingen av evnen til feilovervåkning, operasjonalisert som ERN. Mye evidens indikerer at ERN genereres i anterior cingulate korteks (ACC), og at dette området er viktig for allokering av oppmerksomhetsressurser under kognitive oppgaver generelt, og for feilovervåkning spesielt. Hovedhypotesen var at sterkere ERN-amplitude ville henge sammen med høyere alder, bedre fiberforbindelser i cingulate korteks, og tynnere hjernebark i ACC. **Metode:** En gruppe friske barn og ungdom (n = 76, alder = 8-19 år) gjennomgikk strukturell magnetisk resonanstomografi (MRI), diffusion tensor imaging (DTI), og et ERP (Event-Related Potentials – hendelsesrelaterte potensialer)-opptak mens de gjennomførte en modifisert versjon av Eriksens flankeroppgave. ERN ble utløst ved gale responser i flankeroppgaven, og ERN-amplitude ble korrelert med alder, kortikal tykkelse og fraksjonell anisotropi (FA). **Resultater:** ERN-amplitude viste en signifikant negativ korrelasjon med alder, som indikerer en sterkere (mer negativ) amplitude med stigende alder. ERN-amplitude korrelerte med kortikal tykkelse og FA i spesifikke områder av ACC. ERN var relatert til tynnere hjernebark i rostrale deler av cingulate korteks i høyre hemisfære, og til høy FA i posteriore deler av cingulate korteks i venstre hemisfære. **Konklusjon:** Våre resultater indikerer at det er en aldersrelatert endring i ERN-amplitude, og at denne endringen er relatert til kortikal tynning og økt fiberkonnektivitet i deler av ACC. Barn og ungdom med ulik grad av fiberkonnektivitet ser også ut til å ha et ulikt utviklingsforløp av feilovervåkning, som tyder på et dynamisk forhold mellom alder og ERN.

## Forord

Studien var en del av et omfattende prosjekt, *Nevrokognitiv utvikling*, ledet av Anders Martin Fjell og Kristine Beate Walhovd. Datainnsamlingen foregikk i perioden juli 2007 til mai 2008. Undertegnede har deltatt i datainnsamlingen med gjennomføring av nevropsykologiske og elektrofysiologiske undersøkelser, samt utførelse av preprosessering, videre behandling av EEG-dataene, og statistiske analyser av alle presenterte data.

Vi vil først og fremst takke våre dyktige veiledere professor Kristine Beate Walhovd og professor Anders Martin Fjell. Takk for deres åpne dør, entusiasme, og profesjonalitet. Vi har fått en unik erfaring ved å ha dere som veiledere på dette prosjektet, og som arbeidsgivere gjennom de siste årene. Deres evne til å skape trivsel og arbeids glede gjenspeiles i ”lab-gruppa”, hvor vi har følt oss velkomne fra første stund. Vi vil takke denne gruppen som har møtt oss med en inkluderende holdning og behjelpelighet. Vi vil spesielt takke Lars Tjelta Westlye for din tid, kompetanse og gode råd.

Og ikke minst vil vi takke Christian Krog Tamnes, som i første omgang introduserte oss for feltet. Du har vært en stor inspirator og en god prosjektleder. Takk for at du har vært en faglig samtalepartner gjennom hele prosessen. Vi kan ikke prisgi din unike sjenerøsitet nok.

Takk til små og store deltakere som har utvist stor tålmodighet, iver og nysgjerrighet for prosjektet. Vi ønsker dere alle lykke til videre på deres vei!

Oslo, 18.10.2010

Mari Torstveit og Victoria Torp Sells

## Innholdsfortegnelse

<b>Sammendrag</b> .....	2
<b>Forord</b> .....	3
<b>Innholdsfortegnelse</b> .....	4
<b>Innledning</b> .....	6
<i>Hvordan kan elektrofysiologiske ERP-studier gi oss innsikt i feilprosessering og feilovervåkning?</i> .....	8
<i>Hva er ERNs kognitive funksjon? Teoretiske perspektiver</i> .....	9
<i>Hvordan utvikles hjernens feilovervåkende aktivitet (ERN)?</i> .....	10
<i>Hvordan utvikles hjernen og hvordan henger dette sammen med kognitiv funksjon?</i> .....	11
<i>Hva er det nevroanatomiske grunnlaget for ERN og hvordan kan vi studere dette?</i> .....	12
<b>Rasjonale og forskings spørsmål</b> .....	15
<b>Metode</b> .....	16
<i>Utvalg</i> .....	16
<i>Elektroencephalografi (EEG) og hendelsesrelaterte potensialer (ERP)</i> .....	18
<i>EEG-prosedyre og stimuli</i> .....	18
<i>EEG-registrering og ERP-analyse</i> .....	20
<i>Kvantifisering av ERN</i> .....	22
<i>MR-parametere</i> .....	23
<i>Morfometrisk preprosessering og analyse</i> .....	24
<i>Diffusion Tensor Imaging, preprosessering og analyse</i> .....	25
<i>Statistiske analyser</i> .....	26
<b>Resultater</b> .....	28
<i>Atferdsdata</i> .....	28
<i>ERN</i> .....	29
<i>1.Vil ERN bli sterkere (mer negativ) med alder?</i> .....	31
<i>2.Vil kortikal tykkelse i cingulum reduseres med alder?</i> .....	35
<i>Hemisfæreforskjeller i kortikal tykkelse</i> .....	35
<i>3.Vil FA i cingulum øke med alder?</i> .....	35
<i>Hemisfæreforskjeller i FA</i> .....	36
<i>4.Er det en sammenheng mellom tynnere korteks i cingulum og sterkere ERN?</i> .....	36
<i>5.Er høy FA i cingulum relatert til en sterkere ERN?</i> .....	37
<i>6. Vil utviklingsforløpet til ERN medieres av individuelle forskjeller i hjernestruktur?</i> .....	38

7. Er det en sammenheng mellom ERN, kortikal tykkelse og FA? .....	40
<b>Diskusjon</b> .....	40
<i>ERN blir sterkere med alder</i> .....	41
<i>Kortikal tykkelse i cingulum reduseres med alder</i> .....	44
<i>FA i cingulum vil øke med alder</i> .....	45
<i>Tynnere korteks i cingulum henger sammen med sterkere ERN</i> .....	46
<i>Høy FA i cingulum er relatert til en sterkere ERN</i> .....	47
<i>Eksisterer det en sammenheng mellom ERN, kortikal tykkelse og FA?</i> .....	50
<i>Generell diskusjon</i> .....	51
<i>Begrensninger og videre forskning</i> .....	53
<i>Anvendt relevans</i> .....	56
<b>Konklusjon</b> .....	56
<b>Referanser</b> .....	58
<b>Appendiks A</b> .....	76
<b>Appendiks B</b> .....	77
<b>Appendiks C</b> .....	78

## Innledning

Evnen til å oppdage feil er nødvendig for en god tilpasning av atferd (Maier, Steinhauser, & Hübner, 2008). Hvordan utvikles denne ferdigheten, dens nevralt grunnlag, forbindelsene og aktiviteten i hjernen som ligger til grunn? Dette er spørsmål vi ønsker å utforske, og som tidligere ikke har blitt sett på i samme studie. *Error-related negativity* (ERN) er en markert elektrofysiologisk komponent i det hendelsesrelaterte potensialet (*event-related potential* - ERP), som er assosiert med feilrespons under raske reaksjons- og diskrimineringsoppgaver (Dehaene, Posner, & Tucker, 1994; Falkenstein, Honhsbein, Hoormann, & Blanke, 1991; Gehring, Goss, Coles, Meyer, & Donchin, 1993; Scheffers, Coles, Bernstein, Gehring, & Donchin, 1996). Feilkurven består av en negativ defleksjon som sees rundt 50 til 150 ms etter en feilrespons (Falkenstein et al., 1991; Gehring et al., 1993; Westlye, Walhovd, Bjørnerud, Due- Tønnessen, & Fjell, 2009), og har en maksimum amplitude på fronto-sentrale elektroder (Davies, Segalowitz, Dywan, & Pailing, 2001; Dehaene et al., 1994; Gehring et al., 1993). ERN har på tvers av studier og teknikker vist seg å være assosiert med *anterior cingulate korteks* (ACC) (Dehaene et al., 1994; van Veen & Carter, 2002; Westlye et al., 2009), og det anses nå som etablert at hovedkilden for ERN er områder i og rundt ACC lokalisert medialt frontalt i hjernen (Taylor, Stern, & Gehring, 2007). ERN og ACC er sentrale i feilovervåkning, gjennom oppdagelse av feil og i prosesseringen av konflikt (Bernstein, Scheffers, & Coles, 1995; Yeung, Cohen, & Botvinick, 2004), og er på denne måten involvert i kontroll og oppmerksomhetsfunksjoner.

Hvordan utvikles hjernens evne til å overvåke feil? Ulike ERP-komponenter har generelt vist utviklingsrelaterte endringer (Davies, Segalowitz, & Gavin, 2004). Det har frem til de senere år i utviklingslitteraturen vært et større fokus på ERP-komponenter utløst av ”oddball paradigmet”, og mindre på utviklingen av ERN og det feilovervåkende systemet hos barn og ungdom (Davies et al., 2004; Johnstone, Barry, Anderson, & Coyle, 1996). Det er derfor av stor interesse å se hvordan feilovervåkning utvikler seg med økende alder, ved å se på elektrofysiologiske potensialer i hjernen assosiert med feilrespons. Så vidt vi vet er det bare et fåtall av studier tilgjengelig som undersøker utviklingen av feilovervåkning hos barn (Davies et al., 2004; Wiersema, van der Meere, & Roeyers, 2007) og ungdom (Hogan, Vargha-Khadem, Kirkham, & Baldeweg, 2005; LaDouceur, Dahl, & Carter, 2004). Etersom flere av studiene som har undersøkt frontallappene og feilovervåkning har et voksent utvalg (Debener et al., 2005b; Gehring & Knight, 2000; Westlye et al., 2009), vet man lite om det

feilovervåkende systemet hos yngre aldersgrupper. Resultatene fra de ulike laboratoriene er imidlertid i overensstemmelse: de yngre barna viser en inkonsistent ERN-respons, og ERN-amplityden øker med stigende alder (Davies et al., 2004; Hogan et al., 2005; LaDouceur et al., 2004; Wiersema et al., 2007). Man finner altså en sterkere (mer negativ) ERN-amplitude hos de eldre i utvalget. En rekke utviklingsmessige faktorer kompliserer likevel funnene, som forskjeller i feilrate, reaksjonstid og responsstil.

Siden vi kjenner områdene der ERN genereres i hjernen, vil det være interessant å studere hvordan utviklingen av disse områdene kan henge sammen med utviklingen av ERN hos barn og ungdom. Hvordan kan hjerneavbildning av barn bidra til å forstå utviklingen av feilovervåkning? Flere studier har kartlagt normal hjerneutvikling hos barn og ungdom (Durstun et al., 2001; Giedd et al., 1999; Tamnes et al., 2010; Østby et al., 2009). Det ansees som et relativt nytt felt, da det er gjort få longitudinelle studier på hjerneutvikling hos denne aldersgruppen. Strukturell *magnetisk resonanstomografi* (MRI) gir oss kunnskap om utvikling av volum, tykkelse og areal av ulike hjerneområder og *diffusion tensor imaging* (DTI) gir et *in vivo* mål på mikrostruktur. Begge deler, er av betydning for utvikling av kognitive funksjoner. Forholdet mellom grå- og hvitsubstans er fortsatt lite undersøkt, og vi antar at det er et komplekst samspill mellom dem.

Noen av de hjerneområdene som synes å vise mest langvarig utvikling i kortikal tykkelse, er frontale regioner (Becker, Isaac, & Hynd, 1987). Hva er betydningen av denne utviklingen i feilovervåkning? Pasientpopulasjoner, funksjonell MR (fMRI) og *positron emission tomography* (PET) studier har vist at frontallappene spiller en overvåkende rolle i kognisjon (Carter et al., 1998; Debener et al., 2005b; Normann & Shallice, 1986; Shallice & Burgess, 1998), og utvikling av det handlingsovervåkede systemet er assosiert med forbedringer i eksekutive funksjoner, som effektivitet i feiloppdagelse og rettelse under komplekse oppgaver (Anderson, Anderson, Northam, Jacobs, & Catroppa, 2001; Hogan et al., 2005; Huizinga, Dolan, & van der Molen, 2006; McKay, Halperin, Schwartz, & Sharma, 1994). Eksekutive funksjoner er kontrollmekanismer involvert i moduleringen av andre kognitive prosesser, og spiller en regulerende rolle for kognisjon og handling (Miyake et al., 2000). Det eksekutive systemet representerer sannsynligvis ikke en enhetlig funksjon. En empirisk modell spesifiserer tre delkomponenter av eksekutive funksjoner, nemlig oppdatering, inhibisjon og skifting (Miyake et al., 2000). Oppgaver tenkt å måle inhibisjon, som flankeroppgaven (beskrevet under), er tidligere sett å henge sammen med feilovervåkning (Huizinga et al., 2006). Videre ser det ut til at de nevralt systemene som ligger til grunn for feilovervåkning modnes sent (Hogan et al., 2005; Shaw et al., 2008;

Westlye et al., 2010), noe som samsvarer med det antatte utviklingsforløpet av ERN. Blant annet er det rapportert en modning av det nevralt grunnlaget for ERN som fortsetter i 20-årene (Hogan et al., 2005).

Den antatte generatoren for ERN, ACC, har rikelig med forbindelser til ulike prefrontale områder (Devinsky, Morrell, & Vogt, 1995; Vogt, 1993). Hvis vi legger til grunn at frontallappene overvåker aktiviteten i komplekse eller nye oppgaver, for blant annet å redusere sjansen for feilresponser, er det plausibelt å tenke seg at forbindelsene ACC har til de ulike prefrontale områdene er av betydning for ERN. Pasientpopulasjoner med lesjoner i prefrontale områder og andre med skader i fiberbanene i disse områdene viser en redusert ERN (Gehring & Knight, 2000; Ullsberger, von Cramon, & Muller, 2002), og bekrefter denne antakelsen. Dette gjør det spesielt relevant å undersøke om det finnes sammenhenger mellom fiberintegritet målt ved DTI og ERN hos friske personer.

Som nevnt innledningsvis, finnes det per i dag ingen tidligere studier som har sett på sammenhengen mellom feilovervåking, som målt ved den elektrofysiologiske komponenten ERN, hjernemorfometri og konnektivitetsmål hos barn og ungdom. Vi vil i denne studien undersøke feilovervåking ved å gjøre akkurat dette. En slik studie vil kunne være verdifull i å øke forståelsen av hvordan feilovervåking normalt utvikles hos barn og unge, og hvilke nevralt endringer som ligger til grunn. Viten om normal hjerneutvikling og kognitiv utvikling er også viktig for en bedre forståelse av tilstander der disse utviklingsprosessene er forsinket eller forstyrret. Økt kunnskap om normalutviklingen av ERN kan være med på å belyse trekk ved kliniske syndromer. Komponenten er sett å være endret i kliniske utvalg som *attention-deficit hyperactivity disorder* (ADHD), *obsessive-compulsive disorder* (OCD) og schizofreni, hvor man også finner en forstyrrelse i feilovervåking (Groen et al., 2008; Kopp & Rist, 1999; Ursu, Jones, Shear, Stenger, & Carter, 2003). Ved å se på forholdet mellom kognitiv utvikling og modning i hjernen kan hjerneavbildningsteknikker som MRI og DTI gi oss mer inngående kunnskap til en bedre forståelse av atferd. Oppsummert illustrerer dette at vi kan lære om menneskelig atferd og kognitiv funksjon ved å måle elektrisk aktivitet fra hjernen, samt se på strukturelle endringer i utviklingen.

### ***Hvordan kan elektrofysiologiske ERP-studier gi oss innsikt i feilprosessering og feilovervåking?***

Innenfor feltet kognitiv psykologi var feil som fenomen lenge oversett. Rabbitt oppdaget på midten av 60-tallet, et system som overvåket feil og justerte atferden deretter (Rabbitt, 1966; Riddinkhoff, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004). Man antok at systemet bidro til økt oppmerksomhetsfokus på den følgende oppgaven, og økt reaksjonstid etter en feilrespons



indikerte at systemet var igangsatt. Fenomenet har i de senere år blitt kalt *post-error slowing*, og er antatt å være en kognitiv kontrolleffekt, som reflekterer en mer nøyaktig responsstrategi etter feil. På 1990-tallet ble det igjen en økt interesse for betydningen feil har for menneskelig kognisjon, og evidens for et nevralt feilprosesseringsystem kom fra to grupper innen ERP-forskning (Falkenstein et al., 1991; Gehring et al., 1993). Gruppene oppdaget uavhengig av hverandre en ERP knyttet til feilrespons, og potensialet fikk henholdsvis benevnelsen *error negativity* (NE) (Falkenstein et al., 1991) og ERN (Gehring et al., 1993).

Det har de siste årene vært en økt forståelse for at ERP gir verdifull innsikt om nevrale prosesser som ligger til grunn for handlingsovervåkning, men vår forståelse av normal utviklingen av disse prosessene er fortsatt begrenset. Metoden har i flere år blitt brukt som en indeks og prediktor for nevrokognitiv funksjon (Luck, 2005), og ERP har gitt oss muligheten til å studere kognitive prosesser i hjernen direkte og uavhengig av atferdsmål (Reinvang, 1999). ERP-teknologi har gjort det mulig å se på hjerneaktivitet assosiert med feilovervåkning, samt gitt oss viktig kunnskap om aldersrelaterede endringer i menneskets nevrokognitive system.

### ***Hva er ERNs kognitive funksjon? Teoretiske perspektiver***

ERP-litteraturen tilgjengelig er konsistent i forhold til ideen om at ERN er en manifestasjon av et system som overvåker våre handlinger. Det er uenighet om hvorvidt ERN reflekterer feiloppdagelsen i seg selv (Coles, Scheffers, & Holroyd, 2001; Falkenstein et al., 1991; Falkenstein, Hoormann, Christ, & Hohnsbein, 2000), oppdagelse av konflikt (Botvinick, Braver, Barch, Carter, & Cohen, 2001; van Veen & Carter, 2002), eller er et uttrykk for en basal læringsmekanisme med negativ forsterkning (Holroyd & Coles, 2002). Vi vil her kort diskutere de tre ovennevnte teoriene på ERNs antatte kognitive funksjon.

Under oppgaver som krever raske responser, ser det ut til at overvåkningssystemet sammenligner den faktiske med den intenderte responsen. Resultatet av denne sammenligningen er et feilsignal hvor amplityden reflekterer graden av mismatch mellom de to representasjonene, eller grad av feil oppdaget av systemet (Bernstein et al., 1995; Coles et al., 2001; Falkenstein et al., 1991; Falkenstein et al., 2000; Gehring et al., 1993). Dette synet er i tråd med Rabbitt & Rodgers' (1977) modell på overvåkning og feil, hvor ERN antas å være et korrelat til feiloppdagelse.

fMRI studier har funnet aktivitet i ACC under forsøk der deltakeren responderte riktig, men hvor det var en konflikt i forbindelse med responsen (Carter et al., 1998). Dette førte til utviklingen av en alternativ tilnærming, hvor ERN ikke reflekterer feilen i seg selv, men

snarere konflikten som oppstår under oppgaver med høy konflikt, som flankeroppgaven (se nærmere beskrivelse under). I konfliktovervåkningshypotesen reflekterer ERN altså konflikten som følger en koaktivering av både riktige og feil responskanaler (Botvinick et al., 2001; Carter et al., 1998). I følge denne teorien er ACC ansvarlig for å oppdage konflikt under oppgaver med ulike responsalternativer, for så å sende informasjonen videre til hjerneregioner som er direkte ansvarlige for kontroll, som for eksempel laterale deler av *prefrontal korteks* (PFC) (Cohen, Botvinick, & Carter, 2000). Tilstedeværelsen av responskonflikt signaliserer situasjoner hvor feil er et sannsynlig utfall, og hvor oppmerksomhetsressurser kreves. Konfliktovervåkning kan på denne måten gi nødvendig informasjon om kognitiv prosessering.

Forsterknings- og læringsteori (reinforcement learning theory) ser på ERN som et korrelat til feilevaluering eller justering av atferd etter systemet har oppdaget en feil (Holroyd & Coles, 2002). ERN er her et nevrofysiologisk uttrykk for negativ forsterkning og produseres av dopamin som sendes fra basal gangliene. Økning eller reduksjon av dopamin indikerer at hendelser er bedre eller verre enn forventet. Redusert dopaminaktivitet er assosiert med sterkere ERN, og dopamin vil på denne måten modulere ERN-amplityden. Under feilresponser sender altså det mesencefaliske dopaminsystemet et negativt forsterkende signal til ACC, hvor ERN så genereres (Nieuwenhuis, Holroyd, Mol, & Coles, 2004). I løpet av de siste ti årene har kunnskap om feilprosessering økt, noe som har ført til nye teoretiske antakelser om ERN. Overvåkningsfunksjonen ansvarlig for signalet er fortsatt ukjent, men integrasjon av hjerneavbildningsstudier og datamodeller (computational modeling) har bidratt til utvikling av alternative forståelsesmodeller (Brown & Braver, 2005).

### ***Hvordan utvikles hjernens feilovervåkende aktivitet (ERN)?***

Aldersforskjeller i ERN på Eriksens flankeroppgave, er dokumentert i flere studier (Davies et al., 2004; LaDouceur et al., 2004; Santesso, Segalowitz, & Schmidt, 2006). Davies et al. (2004) fant at ERN-amplityden økte i utvalget fra 7-25 år, og at de yngste barna ikke alltid viste en klar ERN. Til tross for at amplityden økte med alder, var den også karakterisert av en non-lineær utvikling. Det non-lineære utviklingsmønsteret var uttalt i 10 og 13-årsalderen, og ble tatt til inntekt for endringer som finner sted i puberteten. Dette gir oss indikasjoner på at ikke alder alene kan gi en tilstrekkelig forklaring på forskjeller i ERN-amplityde. Flere har vist at ERN ikke er fullt utviklet hos ungdom (LaDouceur et al., 2004; Santesso & Segalowitz, 2008; Wiersema et al., 2007), noe som indikerer en sen utvikling av ERN. Imidlertid fant Kim, Iwaki, Imashioya, Uno, & Fujita (2007) en ERN hos barn. De fant ingen

forskjell mellom barn i aldersgruppen 9-11 år og unge voksne i ERN-amplitude, men de fant en forskjell mellom 7-8- og 9-11-åringene, hvor den yngste aldersgruppen ikke viste en klar ERN.

I tillegg til aldersrelaterte endringer i ERN, ser man også at reaksjonstid (RT), nøyaktighet og feilrate endrer seg med alder. RT på korrekte trials, variabilitet i responser og andel feil reduseres med alder (Davies et al., 2004; Wiersema et al., 2007). Endringer i atferdsdata antas og skyldes forskjeller i kognitive strategier, eller modningen av systemer i hjernen som støtter disse prosessene (Luna, Padmanabhan, & O'Hearn, 2010).

Aldersforskjeller i ERN kan også avhenge av oppgavens kompleksitet, og virke som en konfunderende faktor i studier på forholdet mellom kognisjon og utvikling (Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008; Mathewson, Dywan, & Segalowitz, 2005). Dette gjør tolkning av resultatene vanskelig, da resultatene kan tilskrives både til oppgaven og til utvikling. Blant annet fant Hogan et al. (2005) en svakere ERN hos ungdommer sammenlignet med voksne under komplekse oppgaver, men ikke under enkle oppgaver. Hogan et al. observerte imidlertid også endringer i ERN i oppgaver der det ikke var forskjeller mellom unge og voksne atferdsdata, noe som gir støtte til at modning av nevralt generatorer for ERN i seg selv spiller en rolle, og at utviklingen av ERN ikke bare er relatert til forskjeller i utførelse av oppgaven (Hogan et al., 2005). Samlet gir elektrofysiologiske studier evidens for en sen modning av ACC, eller en sen involvering av ACC i feilovervåking (Davies et al., 2004; Santesso et al., 2006). Det er fremdeles uavklart om utvikling i hjernens feilovervåkende aktivitet, operasjonalisert ved ERN-amplitude, skyldes strukturell modning, endring i fiberkonnektivitet eller biokjemiske endringer.

### ***Hvordan utvikles hjernen og hvordan henger dette sammen med kognitiv funksjon?***

Modningen av hjernen ser generelt ut til å følge et posterioirt til anterior og et perifert til sentralt mønster (Shaw et al., 2008). Dette ser ut til å gjenspeile seg funksjonelt, da man ser et skifte fra diffus hjerneaktivitet til mer fokal aktivitet gjennom utviklingen (Durstun & Casey, 2006). Generelt har man sett at gråsubstansens tetthet i frontallappene øker i barndomsårene, for å nå sitt maksimum i 12-årsalderen hos gutter og 11-årsalderen hos jenter (Giedd et al., 1999). Videre ser økningen ut til å bli etterfulgt av en reduksjon av gråsubstansen, slik at utviklingen av kortikal tykkelse og volum følger en omvendt U-kurve (Giedd et al., 1999; Shaw et al., 2008). Imidlertid har man sett en regional spesifikk økning i kortikal tykkelse i enkelte områder, samt reduksjon i andre områder (Giedd et al., 1999; Shaw et al., 2008;

Sowell et al., 2004). Dette viser oss at den kortikale utviklingen er mer nyansert enn tidligere antatt.

Hvitsubstansens tetthet øker gradvis sent i barndommen og i ungdomsårene (Giedd, 2004; Paus et al., 1999; Pujol, Vendrell, Junque, Marti-Vilalta, & Capdevila, 1993), og det har blant annet blitt rapportert en regional aldersrelatert økning i hvitsubstansens tetthet i alderen 13-21 år (Giorgio et al., 2008; Qui, Tan, Zhou, & Khong, 2008). For eksempel har vi sett at utviklingen av hvitsubstansen i cingulum er ett av de områdene som utvikles senest i et utvalg fra 5-30 år (Lebel, Walker, Leemans, Phillips, & Beaulieu, 2008). Hvitsubstansens vekst ser ut til å fortsette frem til voksen alder, hvor man så ser en reduksjon (Bartzokis, 2003; Lebel et al., 2008; Walhovd et al., 2005; Westlye et al., 2010)

Strukturelle endringer som foregår i hjernen i barne- og ungdomsårene henger sammen med økt prosesseringseffektivitet og kognitive evner (Hogan et al., 2005; Huizinga et al., 2006). Det er også funnet differensierte utviklingsforløp i kortikal tykkelse hos barn med ulike intellektuelle evner (Shaw et al., 2006). Shaw et al. fant at barn med høy IQ viste en mer uttalt kortikal vekst i tidlig barndom, og en raskere tynning fra sene barndomsår og utover, sammenlignet med barn med lavere IQ. En forbedret konnektivitet mellom frontostriatale strukturer og modning av hvitsubstansen prefrontalt, ser videre ut til å sammenfalle med økende kapasitet og individuell variabilitet i kognitiv kontroll (Durstun et al., 2006; Liston et al., 2006). Høyere kognitiv funksjon er avhengig av de myeliniserte nervebanene i hjernen, og det er sannsynlig at endringer i isoleringen av nervefibrene er delvis ansvarlige for aldersrelaterte endringer i kognisjon (Walhovd & Fjell, 2008). Ut i fra det vi vet om hjernens utviklingsmønster, er det rimelig å anta at feilovervåkning, som er avhengig av frontale områder, utvikles senere.

### ***Hva er det nevroanatomiske grunnlaget for ERN og hvordan kan vi studere dette?***

Det har blitt en økt enighet om hvilke hjerneområder som er med i genereringen av ERN. Området i og rundt ACC, som er lokalisert mediant frontalt i hjernen, antas å være ERNs viktigste generator (Dehaene et al., 1994; Taylor et al., 2007; van Veen & Carter, 2006). Denne overensstemmelsen går på tvers av metode, hvor kilde lokalisering av ERP (Dehaene et al., 1994; Herrmann, Rommler, Ehlis, Heidrich, & Fallgatter, 2004; Holroyd, Dien, & Coles, 1998), lesjonsstudier (Hogan, Vargha-Khadem, Saunders, Kirkham, & Baldeweg, 2006; Gehring & Knight, 2000; Stemmer, Segalowitz, Witzke, & Schonle, 2004), fMRI (Carter et al., 1998; Debener et al., 2005b; Mathalon, Whitfield, & Ford, 2003; van Veen & Carter, 2002; Ullsperger & von Cramon, 2001), repetitiv transkraniell magnetisk stimulering (rTMS)

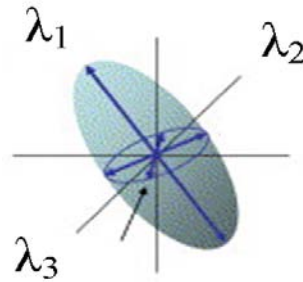
(Rollnik et al., 2004) og DTI (Westlye et al., 2009) er representert. ACC er en av de største delene av det limbiske system, og fungerer som en overgangskorteks med forbindelser til PFC (Vogt, 1993). Gjennom disse forbindelsene er ACC involvert i eksekutive funksjoner, og viser seg nødvendig for vellykket kontinuerlig handlingsovervåkning (Devinsky et al., 1995).

Selv om ACC antas å spille en sentral rolle i forhold til ERN, er det mye som tyder på at feilovervåkning, herunder ERN, er avhengig av en rekke nettverk (Gehring & Knight, 2000; Hogan et al., 2005; Ullsperger & von Cramon, 2001; Westlye et al., 2009).

Lesjonsstudier har bidratt med å kaste lys over betydningen distribuerte nettverk har for ERN. Blant annet ser man at pasienter med lesjoner i laterale deler av PFC og pasienter med skader i fiberbanene mellom laterale deler av PFC har redusert ERN (Gehring & Knight, 2000; Hogan et al., 2005; Ullsperger & von Cramon, 2001). Dette er med på å gi støtte til hypotesen om at det nødvendigvis ikke bare er ACC i seg selv, men forbindelser til ulike deler av hjernen som er avgjørende for feilovervåkning. Funnene fra disse studiene har ført til oppmerksomhet rundt konnektiviteten mellom ulike hjerneområder, og en antakelse om at organiseringen av fiberforbindelser er relatert til kognitiv funksjon. Likevel er det sterk evidens for at det elektrofysiologiske potensialet som reflekteres i ERN har sitt opphav i ACC, selv om flere andre områder påvirker hvorvidt og hvor sterkt signalet som genereres i ACC er.

Ved å ta i bruk DTI, kan man undersøke hjernens nervebaner og forbindelser *in vivo*. Med DTI ser man på vannmolekylenes diffusjon, for å estimere den aksonale organiseringen i hjernen (Mori & Zhang, 2006). Hvis vannmolekylene får bevege seg fritt, vil de bevege seg likt i alle retninger. Dette kalles isotropisk diffusjon. Imidlertid vil ulike strukturer i hvitsubstansen, som myelinkjeder, aksonmembraner og cellemembraner påvirke vannmolekylenes diffusjon, slik at de beveger seg langs med nervefibrene og ikke på tvers av dem (Beaulieu, 2002). Når vannmolekylene beveger seg på langs av nervefibrene, kaller vi det anisotropisk diffusjon. For å estimere vannmolekylenes bevegelse, kalkulerer man en diffusjonstensor, som reflekterer vannmolekylenes diffusjon som en tredimensjonal ellipside (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994). Denne ellipsiden representerer et diffusjonens distanse i hver retning. Formen blir definert ved den lengste, mellomste og korteste aksene (eigenverdiene:  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  og  $\lambda_3$ ) og deres orientering (eigenvektorene:  $v_1$ ,  $v_2$  og  $v_3$ ) i rommet. Se figur 1. Ved å se på forholdet mellom den lengste og de to korteste eigenverdiene, kan man beregne grad av anisotropisk diffusjon. Indeksen som oftest benyttes i målingene kalles *Fraksjonell anisotropi* (FA) (Pierpaoli & Basser, 1996), og går fra 0 til 1. Ved fullstendig isotropisk diffusjon er  $FA = 0$  ( $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = 0$ ) og ved fullstendig anisotropisk diffusjon er FA

= 1 ( $\lambda_1 = 1, \lambda_2 = \lambda_3 = 0$ ). Man antok tidligere at høy FA reflekterte høy tetthet av myelin, men mye tyder på at andre faktorer ikke relatert til myelin, som størrelsen, utformingen og tettheten til aksonene, også påvirker vannmolekylenes bevegelse (Beaulieu, 2002; Mori & Zhang, 2006). De nøyaktige nevrobiologiske korrelatene til endringer i DTI-parametre er derfor vanskelige å slå fast med sikkerhet. Hjerneavbildning er generelt et indirekte mål på biologiske hendelser i hjernen, og er alltid noe man må ta i betraktning når man tolker resultatene.



**Figur 1.** Skjematisk fremstilling av diffusjonstensoren. Verdiene i tensoren danner en ellipsiode, hvorav den prinsipielle egenvektoren reflekterer firberbanens retning og de to andre utgjør radiene. Figuren er modifisert fra Mori & Zhang (2006).

Ulike studier som har tatt i bruk DTI har funnet en sammenheng mellom alder, kognitiv funksjon og FA (Klingberg et al., 1999; Pfefferbaum et al., 2000; Stebbins et al., 2001; Urresta et al., 2001). Blant annet fant Klingberg et al. (1999) lavere FA frontalt hos barn relativt til unge voksne. Tilsvarende har det blitt observert en signifikant aldersrelatert nedgang i FA ved aldring (Pfefferbaum et al., 2000; Stebbins et al., 2001; Westlye et al., 2010). Det viser seg også at kognitive evner som prosesseringshastighet og resonneringsevner korrelerer signifikant positivt med frontal FA hos unge voksne og eldre voksne, men at dette ikke gjør seg gjeldende for kognitive parametre som mental status, utdanning og premorbid IQ (Stebbins et al., 2001). Dette gir oss en indikasjon på en mulig sammenheng mellom ERN og FA, da ERN sees på som en kognitiv kontrollfunksjon relatert til eksekutive funksjoner. Videre er det funnet en sammenheng mellom hvitsubstansvolum og ERP-latens (Cardenas et al., 2005), og en studie basert på et voksent utvalg har allerede sett en sammenheng mellom FA og ERN-amplitude (Westlye et al., 2009). Dette styrker tanken om at konnektiviteten mellom generatorene er sentrale for ERP-komponenter.

## Rasjonale og forskings spørsmål

Hovedformålet med studien var å undersøke aldersrelaterte endringer i ERN, og videre se hvordan strukturelle endringer i hjernen kan være med på å forklare disse utviklingstrendene (Davies et al., 2004; Gehring & Knight, 2000; Hogan et al., 2005; Segalowitz et al., 2006; Westlye et al., 2009; Wiersma et al., 2007). Hos voksne henger sterkere ERN sammen med fiberintegritet i cingulate korteks (Westlye et al., 2009), og kontrollfunksjoner, som eksekutiv kontroll, henger sammen med kortikal tykkelse i ACC (Westlye, Grydeland, Walhovd, & Fjell, in press). Dette er ikke testet med barn, og vår studie blir et viktig bidrag i å utvide forståelsen av utviklingen av kontrollfunksjoner. Selv om ERN-amplitude er et annet mål enn det som ble brukt i Westlye et al. sin studie, blir vår studie en naturlig forlengelse som er viktig og interessant å gjennomføre. Oppsummert peker litteraturen mot at ERN-amplituden blir sterkere (mer negativ) med alder, og at sterkere ERN henger sammen med modning av ACC. Ingen har imidlertid vist dette, og vi er de første til å undersøke disse sammenhengene. Dette gir vår første hypotese:

1. ERN blir sterkere (mer negativ) med stigende alder.

I samsvar med tidligere litteratur tenker vi oss at tykkelsen i cingulate korteks vil reduseres med økende alder, og at FA i den underliggende hvitsubstansen i de samme områdene vil øke:

2. Kortikal tykkelse i rostral anterior cingulate, caudal anterior cingulate, posterior cingulate og isthmus cingulate vil reduseres med alder.
3. FA (som et mål på hvitsubstans) i områdene rostral anterior cingulate, caudal anterior cingulate, posterior cingulate og isthmus cingulate vil øke med alder.

Videre antar vi at den strukturelle hjerneutviklingen kan forklare deler av utviklingen av ERN:

4. Tynnere korteks i områdene rostral anterior cingulate, caudal anterior cingulate, posterior cingulate og isthmus cingulate henger sammen med sterkere ERN.

5. Høy FA i områdene rostral anterior cingulate, caudal anterior cingulate, posterior cingulate og isthmus cingulate er relatert til en sterkere ERN.

I tillegg ønsket vi å mer direkte utforske forholdet mellom utviklingen av ERN og hjernestruktur. Dette på grunnlag av funn på individuelle forskjeller i kognitive evner som er assosiert med differensierte kortikale utviklingsforløp (Shaw et al., 2006) Vi antar:

6. Utviklingsforløpet til ERN er mediert av hjernestruktur.

Basert på ovenstående predikerer vi til sist at:

7. Det eksisterer en sammenheng mellom ERN, tykkelse og FA.

Hypotesene 4, 6 og 7 har aldri vært testet, og hypotese 5 har kun vært testet én gang tidligere, i et utvalg med middelaldrende voksne (Westlye et al., 2009). I forhold til hypotese 6 hadde vi ingen forventninger om hvordan ulike utviklingsforløp i hjernen vil påvirke utviklingen av ERN.

## **Metode**

Datainnsamlingen foregikk i tidsrommet fra juli 2007 til mai 2008. Testprotokollen ble gjennomført i løpet av tre separate dager for hver person. Studien bestod av en MR-undersøkelse utført på radiologisk avdeling ved Rikshospitalet, ERP-registrering og et bredt utvalg av nevropsykologiske atferdstester. De to sistnevnte ble gjennomført ved Psykologisk Institutt ved Universitet i Oslo med en ukes mellomrom, og MR-undersøkelsen innenfor samme periode.

### ***Utvalg***

Utvalget er tatt fra den første bølgen i et pågående longitudinelt forskningsprosjekt, *Nevrokognitiv utvikling*, ved Psykologisk Institutt ved Universitetet i Oslo (Tamnes et al., 2010; Østby et al., 2009). Studien er tilrådd av regional etisk komitè for medisinsk forskningsetikk (REK sør) og godkjent av Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste (NSD). Barn og ungdom mellom 8 og 19 år ble rekruttert gjennom avisannonser, oppslag på lokale



skoler og blant universitetets studenter. Inklusjonskriteriene for deltakelse var alder mellom 8 og 19 år, norsk som morsmål, høyrehendthet, samt ha et normalt eller korrigert til normalt syn og hørsel. Deltakerne hadde ingen selv- eller foreldrerapportert historie på nevrologisk eller psykiatrisk lidelse, kronisk sykdom, prematur fødsel, lærevansker og/eller pågående medikamentell behandling som er kjent å påvirke funksjonen til nervesystemet. Skriftlig informert samtykke ble samlet inn før testing for alle deltakere over 12 år og fra foreldre eller omsorgsgivere til alle under 18 år. Muntlig informert samtykke ble avgitt av alle barna under 12 år.

WASI (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence) (Wechsler, 1999), ble brukt for estimering av generelt evnenivå (*matriser, terningmønster, likheter og ordforståelse*), og følgende tester ble brukt for å måle kognitive kontrollfunksjoner: *letter memory, keep track, antisakkade, lokal-global, pluss/minus* (Miyake et al., 2000), *color-word interference test* (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001) og en *visuell n-backoppgave*. Alle deltakerne hadde en skåre over 90 på fullskala IQ. Demografiske karakteristika og intellektuelle variabler fra utvalget er rapportert i tabell 1.

Blant de 107 barna og ungdommene som tilfredsstilte inklusjonskriteriene, var det seks som ikke hadde komplett MR-protokoll, på grunn av tekniske problemer eller fordi de ikke fullførte skanningen. Alle deltakerne med MR-bilder ble radiologisk vurdert av spesialist i nevreradiologi Paulina Due-Tønnessen på Rikshospitalet. En deltaker ble ekskludert med bakgrunn i denne vurderingen. Av de gjenværende 100 deltakerne, ble 24 ekskludert på grunnlag av atferdskriterier definert i flankeroppgaven, beskrevet under. De gjenværende 76 deltakerne inkluderte 41 jenter (gjennomsnittsalder = 13.9, SD = 3.5) og 35 gutter (gjennomsnittsalder = 14.5, SD = 3.3). Gjennomsnittsalder for hele utvalget var på 14.2 og SD på 3.8. Alder- og kjønnsfordelingen i utvalget er rapportert under i tabell 2.

**Tabell 1.**  
Demografiske karakteristika og generelt evnenivå ved utvalget.

	Antall	m	SD	Min-max
Antall deltakere	76			
Jenter/gutter	41/35			
Alder (år)		14.2	3.8	8-19
IQ (verbal)		103.5	11.2	76-131
IQ (utføring)		111.9	11.2	88-142
IQ (full skala)		108.5	9.9	91-132

*m* står her for gjennomsnitt.

**Tabell 2.**

Alder- og kjønnsfordeling i utvalget.

Aldersgruppe	Kjønn		Totalt
	Jenter	Gutter	
8-12	18	12	30
13-16	13	13	26
17-19	10	10	20
Totalt	41	35	76

***Elektroencefalografi (EEG) og hendelsesrelaterte potensialer (ERP)***

Elektrofysiologiske potensialer er små endringer i hjernens elektriske aktivitet som måles med elektroder på skallen, og reflekterer den summerte aktiviteten til postsynaptiske kortikale pyramidaceller (Coles & Rugg, 1995). Spenningen avhenger av antall målbare nevroner som fyrer samtidig og vil variere over tid. Variasjonen i spenning er kjent som *elektroencefalogram* (EEG). Amplityden i et normalt EEG kan variere mellom cirka -100 og +100  $\mu\text{V}$ , og frekvensen har en variasjonsbredde på 40 Hz eller mer. Den elektriske aktiviteten endrer seg raskt over tid og har et spatialt bredt felt. Den temporale oppløsningen blir registrert på millisekunds nivå fra flere elektroder på skallen, og gjør ERP til et passende mål for online registrering av raske nevrokognitive prosesser i hjernen. Mens EEG gir oss et kontinuerlig mål på hjernens elektriske aktivitet målt på skallenivå, kan ERP identifiseres som gjennomsnitt av EEG-signalet til gjentatte hendelser av samme kategori, og man kan på denne måten luke ut aktivitet som varierer tilfeldig og ikke er relatert til denne typen hendelser. En ERP er altså en epoke i EEG-aktiviteten som er tidslåst til en type hendelse, som stimuluspresentasjon (Luck, 2005). Innenfor denne epoken kan det oppstå endring i spenning som er relatert til hjernens respons på stimuli. Det er disse endringene i spenning som utgjør de hendelsesrelaterte potensialene.

***EEG-prosedyre og stimuli***

Under registreringen av de elektrofysiologiske potensialene, gjennomførte alle deltakerne en modifisert versjon av *Eriksen Flanker Task* (Eriksen & Eriksen, 1974), lignende oppgavene brukt av Debener et al. 2005b og Westlye et al. (2009). Et sammendrag av oppgaven er presentert i figur 2 under. Varianter av denne oppgaven er hyppig brukt, blant annet for å belyse atferdseffekter og nevralt effekter av konkurrerende responsalternativer. Dette har ledet til hypoteser om nevralt og eksekutiv konflikthåndtering (Botvinick et al., 2001) med særlig vekt på mediale frontale områder i hjernen (Ridderinkhof et al., 2004; van Veen & Carter, 2002). Deltakerne ble presentert for fem piler stablet vertikalt. Den midterste pilen var

målpil, og deltakeren skulle ved hjelp av et tastetrykk indikere hvilken vei denne pekte. Deltakerne gjorde en treningsoppgave for å forsikre oss om at oppgaven var forstått. Den eksperimentelle prosedyren ble administrert ved å bruke E-prime software (Schneider, Eschman, & Zuccolotto, 2002), og en PST seriell responsboks med nøyaktighet på millisekundet ble brukt for responser.

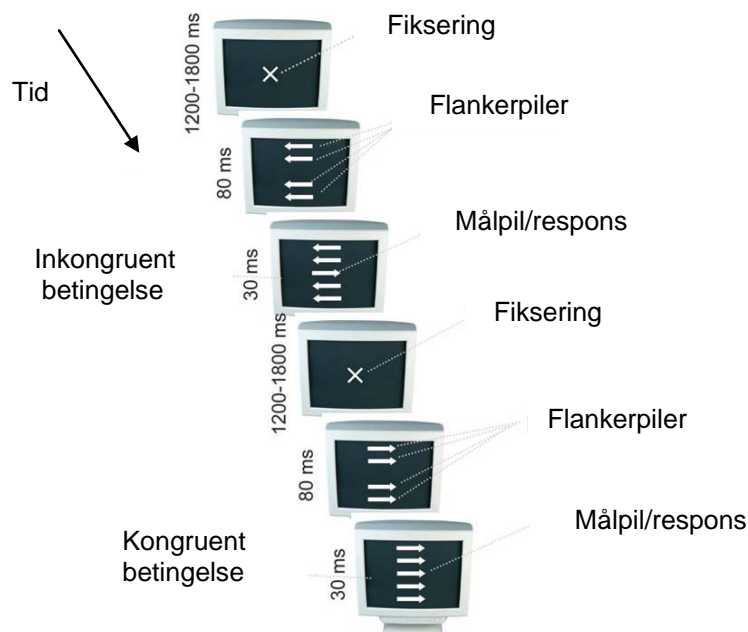
Det var to eksperimentelle betingelser hvorav den ene var kongruent og den andre inkongruent. I den kongruente betingelsen pekte flankerpilene samme vei som målpilen. I den inkongruente betingelsen pekte flankerpilene motsatt vei av målpilen. Før hver trial ble deltakerne vist et fikseringskryss, som representerte midtpunktet på skjermen, i et randomisert tidsintervall mellom 1200 og 1800 ms. De fire horisontale flankerpilene, hvorav to var under og to over midtpunktet på skjermen, ble presentert i 80 ms før målpilen ble presentert i 60 ms sammen med flankerpilene. Deltakerne ble instruert om å vektlegge både nøyaktighet og hurtighet. I tillegg ble deltakerne oppfordret til å svare hurtigere dersom svarresponsen på tre påfølgende trial var tregere enn estimert gjennomsnittlig responstid. Tilbakemeldingen ble vist på skjermen i ett sekund. Den estimerte tiden ble beregnet på grunnlag av de 20 første trialene, hvor et individuelt RT kriterie ble satt (gjennomsnittlig RT x 1.15).

Eksperimentdelen bestod av to runder atskilt av en pause. Hver del bestod av 208 trials, der 104 av disse var inkongruente. Trialene ble presentert i en randomisert rekkefølge hvor sannsynligheten for en inkongruent trial var 50 %. Det ble aldri presentert mer enn tre påfølgende inkongruente trials.

Atferdskriterier som måtte oppfylles for å bli inkludert i denne studien var for det første at feilprosenten for den kongruente betingelsen ikke måtte overstige 20 %, og for det andre at differansen i RT mellom kongruente og inkongruente korrekte trials måtte være signifikant (inkongruent > kongruent,  $p < 0.05$ ). En høy andel feiltrykk under kongruente trials kan være uttrykk for lav motivasjon, eller en relativt sett for sterk vektlegging av hurtighet fremfor nøyaktighet. En manglende kongruenseffekt på RT ved korrekte responser er sannsynligvis et uttrykk for det samme. Det første kriteriet førte til en eksklusjon av åtte deltakere, og ytterligere syv ble ekskludert på grunn av det andre kriteriet. Seks deltakere ekskludert på grunn av nøyaktighetskriteriet, ville uansett blitt ekskludert på grunn av RT-kriteriet alene. Det tredje kriteriet vi anvendte var antall aksepterte inkongruente feilforsøk. Her ble deltakere med mindre enn 15 feil ekskludert. Grunnen til at dette kriteriet ble brukt var at for få feil ville gi få trials å analysere, med fare for lav signal-støy ratio. Dette kriteriet førte til at ytterligere ni ble ekskludert fra studien. Totalt ble altså 24 deltakere ekskludert på

grunnlag av atferdskriteriene i flankeroppgaven. Dataene som blir rapportert i denne studien er basert på de gjenværende 76 deltakerne.

Flankeroppgaven og lignende oppgaver, er vist å gi tilstrekkelig med feil i inkongruente betingelser hos voksne, nødvendig for å kunne studere ERN (Debener et al., 2005b; Westlye et al., 2009). Dessuten er den vist å produsere en kongruenseffekt for RT, med høyere RT i den inkongruente betingelsen sammenlignet med den kongruente (Eriksen & Eriksen, 1974). Vi er hovedsakelig interessert i det umiddelbare elektrofysiologiske potensialet etter en feilrespons sammenlignet med en riktig respons.



**Figur 2.** Fremstilling av flankeroppgaven under inkongruent og kongruent betingelse. Flankerpilene ble presentert 80 ms før målpilen for å gjøre oppgaven vanskeligere. Figuren er modifisert etter Westlye et al. (2009).

### ***EEG-registrering og ERP-analyse***

De elektrofysiologiske opptakene ble kontinuerlig registrert fra 128 Ag/AgCl-elektroder montert på en EasyCap montage No. 15 (<http://www.easycap.de/easycap/>). Oppsettet er i samsvar med det internasjonale 10-20 systemet, med en temporaloppløsning på 1000 Hz (1000 registreringer per sekund). Elektrodene som ble brukt er EasyCap active ring electrodes (Ag/AgCL) med integrerte omgjørelseskretser for å sikre høy kvalitet på opptakene til tross for høy impedans på elektrodene. Dette er med på å redusere forberedelsestid, noe som er viktig når man skal undersøke barn, samt støy fra miljøet og bevegelsesartefakter. Under opptakene befant deltakerne seg i et skjermet Faradaybur i en behagelig stol plassert ca 60 cm fra monitoren. Signalene ble forsterket med Neuroscan Synamps 2 (Neuroscan Inc.) og filtrert

med et online 40 Hz lowpass-filter og et 0.15 Hz high-pass analogt filter, før digitalisering og lagring av det kontinuerlige datasettet. Alle elektroder ble referert til en felles elektrode plassert på venstre mastoide. Registrering av vertikale øyebevegelser ble gjort med to bipolare elektroder festet over og under venstre øye. Jording var plassert anteriort på midtlinjen. Elektrodeposisjonene ble digitalisert til et tredimensjonalt rom ved å bruke Polhemus 3space Fastrak ([www.polhemus.com](http://www.polhemus.com)).

Prosessering av dataene ble utført i Matlab 7.10 og EEGLAB 6.03b (<http://sccn.ucsd.edu/eeglab>) (Delorme & Makeig, 2004). Vi benyttet funksjonen *runica* (Makeig et al., 1996) i EEGLAB, som er en implementering av en utvidet infomax *independent component analysis* (ICA) algoritme. Infomax ICA ble opprinnelig utviklet av Bell & Sejnowski (1995), og er senere videreutviklet av flere (Amari, Cichocki, & Yang, 1996; Lee, Girolami, & Sejnowski, 1999). EEGLAB er et open source gratis program basert på Matlab (The MathWorks, Inc., MA, USA), som benytter ICA for å identifisere og fjerne artefakter, og for å analysere EEG data. ICA gir temporale og spatiale uavhengige komponenter uten å anta noe om den temporale dynamikken eller den spatiale strukturen til den underliggende prosessen (Lee et al.). Denne tilnærmingen har gjentatte ganger vist seg å være godt egnet for å analysere EEG-data og et nyttig verktøy for å isolere ulike typer artefakter (Debener, Makeig, Delorme, & Engel, 2005a; Debener et al., 2005b; Delorme, Sejnowski, & Makeig, 2007; Eichele et al., 2005; Jung et al., 2000a, b; Makeig, Jung, Bell, Ghahremani, & Sejnowski, 1997).

Først ble dataene nedsamlet til 250 Hz slik at det ble lettere å håndtere dataene videre. Ved å kalkulere kurtose valgte vi ut og fjernet dårlige kanaler. Vi benyttet de forhåndsvalgte innstillingene [3 400] i EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004). Kurtose angir hvordan observasjonene fordeler seg i forhold til normalfordelingskurven. Jo nærmere verdien er null, jo nærmere er spredningen av residualene normalfordelingen. En normalfordeling har en kurtose på 3. Høye kurtoseverdier indikerer at fordelingen av dataene har en kurve som er spissere enn kurven til en normalfordeling. Kurtose blir således et mål på avvik fra normalitet. Kurtose blir beregnet for å oppdage unormale distribusjoner, som ekstreme utslag i et EEG-signal. For eksempel vil øyeblikkartefakter, som blir trukket ut fra EEG-data ved bruk av ICA, ha en relativt høy kurtose. Datasett som mistet >10 kanaler ble ikke tatt med i videre analyser. Ingen av datasettene ble berørt av dette kriteriet. Vi kalkulerte responslåste ERP på både inkongruent korrekte og inkongruent inkorrekte betingelser separat.

Videre ble det kontinuerlige datasettet segmentert i epoker på 2996 ms, som startet 2000 ms før respons og som varte til 996 ms etter respons.

For å identifisere øyeblikkartefakter brukte vi Corrmapp, et semiautomatisk EEGLAB plug-in klusterverktøy, som benytter kartmalen av uavhengige komponenter (IC). Verktøyet har vist seg godt egnet til å identifisere øyeblikking og laterale øyebevegelser (Viola et al., 2009). IC mal for øyeblik og lateral øyebevegelse ble valgt ut basert på karakteristisk topografisk distribusjon og EEG-aktivitet (Jung et al., 2000a, b; Luck, 2005; Viola et al., 2009). En illustrasjon av malene er vist i appendiks A. Vi benyttet de forhåndsvalgte innstillingene i Corrmapp, som velger ut maks to komponenter for både vertikale og horisontale øyebevegelser. Deretter sjekket vi topografien og komponentenes EEG-aktivitet manuelt etter utvelgelsen. Appendiks B viser EEG-aktiviteten før og etter vi fjernet øyeblikkartefakter.

Vi så på responslaste trials og korrigeret for baseline fra -600 til -400 ms før responsen, for å unngå forurensing av hendelsesrelaterte potensialer fra stimulus (Debener et al., 2005a). For å redusere støy og artefakter la vi på et low-pass filter på 30 Hz og et high-pass filter på 0.5 Hz. Til slutt ble datasettene interpolert, for å erstatte kanaler som ble fjernet før dekomponeringen.

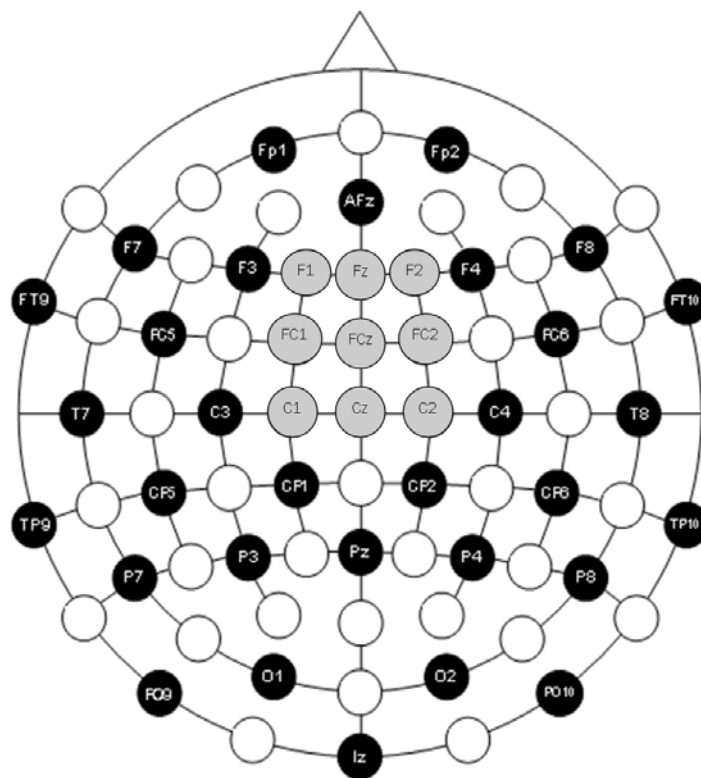
### ***Kvantifisering av ERN***

ERN utløst av visuelle flankers tenderer mot å ha maksimum amplitude over mediale frontosentrale områder (Taylor et al., 2007). Vi antok a priori, basert på tidligere studier (Davies et al., 2004; Westlye et al., 2009), at FCz, med dens 8 omkringliggende elektroder (F1, Fz, F2, FC1, FC2, C1, Cz og C2), ville være representativt for ERN. Figur 3 gir en oversikt over topografien til elektrodene inkludert i studien.

Vi kvantifiserte ERN ved å ta et gjennomsnitt av amplituden i arealet i tidsvinduet 0 til 100 ms etter respons, og brukte dermed et arealmål for ERN. Dette tidsvinduet ble satt etter en gjennomgang av de forutgående studiene på utvikling og ERN (Davies et al., 2004; Hogan et al., 2005), samt manuell inspeksjon av egne data og ERP-kurver. ERN-peakamplitude ble definert som det mest negative punktet i tidsvinduet 0 til 100 ms etter respons. Vi valgte å beregne gjennomsnittsamplituden for ERN, fordi peakamplituden er sårbar for raske svingende bølger. Dette vil påvirke intensiteten til ERP-signalet, som dermed gir et unøyaktig mål (Luck, 2005; Westlye et al., 2009).

En *prinsippal komponent analyse* (PCA) på de 9 utvalgte elektrodene (F1, Fz, F2, FC1, FCz, FC2, C1, Cz og C2), ga oss en prinsippal komponent med en egenverdi  $> 1$ , nøyaktig

eigenvalue 7.665. Eigenverdien fra PCA uttrykker hvor stor del av variansen i den opprinnelige variabelen som hver komponent forklarer. Hver variabel har i utgangspunktet en varians på 1, siden de er standardiserte for PCA. Dette betyr at en hvilken som helst med eigenverdi  $> 1$ , vil forklare mer av variansen enn den opprinnelige variabelen. Komponenten forklarte 85 % av variansen i målt aktivitet, og representerte en valid kandidat for ERN. Den første prinsipale komponenten ble brukt i videre analyser, siden vi regnet med at denne ville være mer robust for støy, og både mer reliabel og valid enn hver av de enkelte kanalene for seg. De elektrodene med høyest korrigert ledd-total-korrelasjon (corrected item total correlation) med komponenten var: F2 ( $r = 0.91$ ); FCz ( $r = 0.93$ ); FC1 ( $r = 0.94$ ); FC2 ( $r = 0.94$ ); Gjennomsnittlig amplitude for de 9 elektrodene som ble brukt i PCA var  $-15,2 \mu\text{V}$ . Heretter vil ERN oppgis som standardiserte z-skårer fra PCA.



**Figur 3.** Elektrodene uthevet i grått illustrerer topografisk distribusjon av elektrodene vi inkluderte i analysene (F1, Fz, F2, FC1, FCz, FC2, C1, Cz og C2).

### ***MR-parametere***

MR-undersøkelsen ble utført ved Rikshospitalet, radiologisk avdeling, på en 1.5-Tesla Siemens Avanto-skanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) med 12-kanalers hodespole. Alle opptakene ble gjort på den samme skanneren. Pulssekvensene for de morfometriske analysene var to repeterte 3D T1-vektede Magnetization Prepared Rapid

Gradient Echo (MP-Rage) med følgende parametre: Repetition Time (TR)/Echo Time (TE)/Inversion Time (IT)/Flip Angle (FA) = 2400 ms/3610 ms/1000 ms/8°. Matrise = 192×192, Field of View (FOV) = 240. Hvert av de to opptakene tok 7 minutter og 42 sekunder. Hvert volum bestod av 160 sagittale snitt med en vokselstørrelse på 1.25 x 1.25 x 1.20 mm.

Pulssekvensene for de diffusjonsvektede opptakene var to repeterte single-shot twice-refocused spin echo-EPI i 30 diffusjonsvektede retninger samt 10 ikke-diffusjonsvektede opptak ( $b=0$ ). Parametrene var som følger: TR/TE = 8200 ms/82 ms,  $b$ -verdi = 700 s/mm<sup>2</sup>. Denne sekvensen er optimalisert for å minimere forstyrrelser i bildet som følge av bevegelses- og virvelstrømartefakter (eddy currents correction) (Reese, Heid, Weisskoff, & Wedeen, 2003). Hvert volum bestod av 64 aksiale snitt med voksel dimensjonen 2.0 x 2.0 x 2.0 mm. De to repeterte sekvensene ble slått sammen for å øke *signal-to-noise ratio* (SNR). Total skanning tid var 11 minutter og 21 sekunder. Hver MP-Rage og DTI-sekvens ble visuelt inspisert, og kun sekvenser med ingen eller minimale bevegelsesartefakter ble inkludert i analysene.

#### *Morfometrisk preprosessering og analyse*

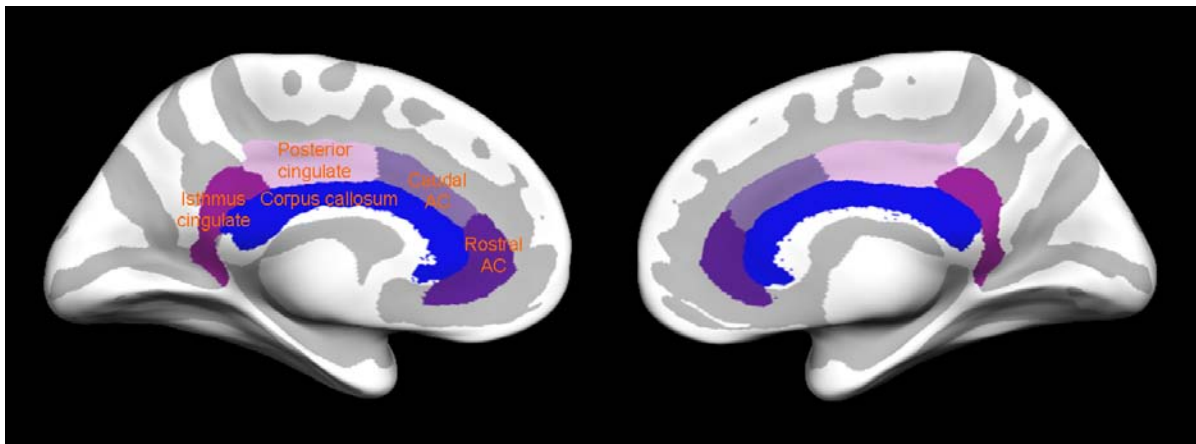
Data ble prosessert og analysert ved Universitet i Oslo. Regional kortikal tykkelse ble beregnet med programpakken *Free Surfer* (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>) (Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl & Dale, 2000). Med en semiautomatisert tilnærming ble den kortikale overflaten rekonstruert, for å kunne måle tykkelse på overflaten i hver vertex (Dale et al., 1999; Dale & Sereno, 1993). Mål på kortikal tykkelse ble estimert ved å regne ut avstanden i skillet mellom grå- og hvitsubstans og hjerneoverflaten for hvert punkt over hele overflaten (Dale et al., 1999). Metoden tar i bruk både intensitets- og kontinuitetsinformasjon fra hele volumet, for å skape en fremstilling av kortikal tykkelse. Prosedyren som er tatt i bruk for å måle kortikal tykkelse er validert i forhold til histologiske analyser (Rosas et al., 2002) og manuelle metoder (Kuperberg et al., 2003).

Den rekonstruerte kortikale overflaten ble videre delt inn 34 anatomiske områder som beskrevet av Fischl et al. (2004). Hver vertex ble tildelt en anatomisk merkelapp med en automatisert prosedyre, som baserer seg på informasjon om lokal kurvatur, sannsynligheten for at en gitt voksel er del av et gitt område, og sannsynligheten for dette sett i forhold til områder i nærheten av vokselen (Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2004). Sannsynlighetene estimeres ved hjelp av et manuelt konstruert atlas. Gjennomsnittlig tykkelse ble så utregnet for hvert område. Av de 34 anatomiske områdene, valgte vi fire *regions of interest* (ROI) i hver



hemisfære som vist i figur 4: rostral anterior cingulate, caudal anterior cingulate, posterior cingulate og isthmus cingulate (retrosplenial korteks).

Regionalt hvitsubstansvolum ble kalkulert med en ny fremgangsmåte, som er basert på den ovennevnte kortikale inndelingen (Fjell et al., 2008; Salat et al., 2009). Hver voksel i hvitsubstansen ble tildelt en anatomisk merkelapp ut i fra merkelappen til den nærmeste kortikale vokselen, med en maksimal avstand på fem mm. Dette gir 34 hvitsubstans områder i hver hemisfære, som samsvarer med de kortikale områdene.



**Figur 4.** Den kortikale overflaten i cingulum ble delt inn i fire anatomiske områder: rostral anterior cingulate; caudal anterior cingulate; posterior cingulate; isthmus cingulate, vist på en oppblåst hjernemodell for bedre visualisering av sulci. Corpus callosum er inkludert for å vise cingulates anatomiske plassering. *Til venstre:* illustrasjon av høyre hemisfære. *Til høyre:* illustrasjon av venstre hemisfære.

#### *Diffusion Tensor Imaging, preprocessing og analyse*

For prosessering og analyse av DTI-data brukte vi en kombinasjon av programpakken FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/index.html>) (Smith et al., 2004; Woolrich et al., 2009) og Free Surfer. Hvert DTI-volum ble til å begynne med registrert til et T2-vektet lavt-b ( $b=0$ ) bilde ved å bruke FLIRT (Jenkinson & Smith, 2001). Mellom skanningene korrigerte registreringen for bevegelses- og virvelstrømartefakter, som er til stede i diffusjonsvektede bilder. FA-kart og kart med egenvektorer og egenverdier ble laget etter at et gjennomsnitt av de to sekvensene var estimert, og ikke-relatert hjernevev var fjernet (Smith, 2002). Videre ble *aksial diffusjon* (DA) definert som den prinsipielle diffusjonens egenverdi ( $\lambda_1$ ), *radial diffusjon* (DR) som gjennomsnittet av den andre og tredje ( $\lambda_2+\lambda_3/2$ ) og *gjennomsnittelig diffusjon* (MD) som gjennomsnittet av alle.

Vi sammenlignet FA mellom deltakerne ved å bruke *tract-based spatial statistics* (TBSS) (Smith et al., 2006). TBSS er et verktøy som inngår i FSL, og muliggjør statistiske analyser av diffusjonsdata basert på vokslar. TBSS har den fordelen at man slipper å jevne ut (smoothing) dataene arbitrært i bildeprosesseringen. Metoden er heller ikke avhengig av veldig god registrering, og dermed unngår man partielle volumeffekter, og at systematiske anatomiske forskjeller gir en slagside i sammenligningen av FA-verdier (Smith et al., 2006). Hver deltakers FA-volum ble koregistrert til et felles templat ved hjelp av *FMRIB's Non-linear Image Registration Tool* (FNIRT) (Andersson, Jenkinson, & Smith, 2007). Alle koregistreringene ble inspisert for feil, siden utvalget har stort aldersspenn, og følgelig betraktelig variabilitet i nevroanatomiske volum og arkitektur. Deretter ble et gjennomsnittelig skjelett konstruert med utgangspunkt i et snittvolum generert av alle FA-volumene. Skjellettet ble tynnet, slik at det representerte senteret til alle fiberbanene. For å redusere sannsynligheten for partielt volum i grensen mellom hvitsubstans og andre områder, ble bare vokslar med FA-verdier  $> .25$  inkludert. Ved å bruke FA-verdier fra traktens senter reduseres effekten av partielt volum ytterligere (Smith et al., 2006). Dette oppnådde vi ved å projisere hver deltakers FA-volum på det gjennomsnittelige skjellettet, og deretter la programmet søke vinkelrett, for hver voksel i skjellettet, på fiberbanen etter den maksimale FA-verdien. Vokselverdien programmet fant ble så satt til skjellettets FA-verdi. Til sist ble hvitsubstansregionene fra Free Surfer benyttet for å lage individuelle binære masker, og vi kalkulerte gjennomsnittelige FA-verdier i overlappet mellom skjellettet og hvitsubstansregionene. Vi inkluderte vokslar som var inkludert i både skjellettet og hvitsubstansregionene i analysene, og så på DTI-indeksar i fire ROIer i hver hemisfære ROIene var underliggende og korresponderende til de kortikale ROIene.

### ***Statistiske analyser***

Paired samples t-tester ble brukt for å utforske forskjellene i RT og nøyaktighet mellom inkongruente og kongruente betingelser. Før data ble hentet ut, fjernet vi de mest ekstreme reaksjonstidene. Vi fjernet de 2.5 % raskeste og de 2.5 % tregeste RT for hver person, uavhengig av type trial. Slik fikk ikke de ikke-representative trials for stor innflytelse. De gjenværende 95 % trials dannet grunnlaget for alle RT-atferdsvariablene. Median RT ble brukt i stedet for gjennomsnittlig RT fordi RT ikke er normalfordelt, men har en større andel veldig trege enn veldig raske responser. Korrelasjonsanalyser ble utført for å se på sammenhengen mellom alder, RT og nøyaktighet.

Vi utførte en GLM (General Linear Modeling)-analyse, for å bekrefte antakelsen om at inkorrekte responser var forskjellig fra korrekte responser, med de ni elektrodene (F1, Fz, F2, FC1, FC2, C1, Cz og C2) x betingelse (korrekt og inkorrekt).

For å undersøke forholdet mellom alder og ERN (hypotese 1), utførte vi en lineær regresjonsanalyse. Vi kontrollerte for non-lineære forskjeller i aldersutvikling ved å utføre en multiple lineær regresjonsanalyse, hvor vi inkluderte alder<sup>2</sup>. Deretter ønsket vi å undersøke om forholdet mellom alder og ERN vedvarte, da vi kontrollerte for kjønn og oppgaveutførelse på inkongruente betingelser. Vi regrerte derfor ut kjønn og oppgaveutførelse i analysen.

Vi utførte også en *general linear modeling* (GLM)-analyse med lateral-medial lokalisasjon (venstre [F1, FC1, C1], sentrallinjen [Fz, FCz, Cz], høyre [F2, FC2, C2]) x anterior-posterior lokalisasjon (anterior [F1, Fz, F2], sentral [FC1, FCz, FC2], posterior [C1, Cz, C2]) x aldersgruppe (8-12, 13-16 og 17-19 år). Variansanalysen ble utført for å se på forholdet mellom alder og ERN-signalet på frontale, sentrale og parietale elektroder, og vi ønsket å undersøke om gjennomsnittlig amplitude var forskjellig for de ulike aldersgruppene.

Deskriptiv statistikk for kortikal tykkelse og FA, i hver av de tre aldersgruppene ble så utført. Vi testet deretter forholdet mellom alder og kortikal tykkelse (hypotese 2), og alder og FA (hypotese 3) med en partiell korrelasjonsanalyse, hvor vi kontrollerte for kjønn.

For å undersøke om det var hemisfære- og regionforskjeller i kortikal tykkelse og FA i cingulum, utførte vi GLM-analyser med hemisfære (venstre, høyre) x anterior-posterior region ([rostral anterior cingulate, caudal anterior cingulate, posterior cingulate, isthmus cingulate]). Vi utførte den samme GLM-analysen for FA med hemisfære (venstre, høyre) x anterior-posterior region ([rostral anterior cingulate, caudal anterior cingulate, posterior cingulate, isthmus cingulate]).

Vi undersøkte sammenhengen mellom ERN og kortikal tykkelse (hypotese 4), ved å utføre lineære regresjonsanalyser for hver hemisfære med ERN som avhengig variabel og de fire målene på kortikal tykkelse som uavhengige variabler (rostral anterior cingulate, caudal anterior cingulate, posterior cingulate og isthmus cingulate). De kortikale analysene ble gjort i to omganger, hvor vi i første omgang så på forholdet mellom ERN og kortikal tykkelse. I andre omgang kontrollerte vi for alder der hvor det eksisterte en signifikant sammenheng mellom ERN og kortikal tykkelse. Denne analysen utførte vi for å se om det eksisterte et aldersuavhengig forhold mellom ERN og kortikal tykkelse.

For å teste hypotese 5, forholdet mellom ERN og FA, utførte vi en tilsvarende regresjonsanalyse i to omganger med de fire regionale FA-målene som uavhengige variabler (rostral anterior cingulate, caudal anterior cingulate, posterior cingulate og isthmus cingulate),

og ERN som avhengig. Vi kontrollerte for alder også her, der hvor det viste seg å være en signifikant sammenheng mellom ERN og FA. Regresjonsanalyser med ERN som avhengig variabel og henholdsvis DR og DA som uavhengige variabler, ble utført post hoc for å belyse hva økningen i FA er et uttrykk for.

For å undersøke om individuelle forskjeller i strukturelle forhold var relatert til ulik ERN-utvikling (hypotese 6), utførte vi separate regionale regresjonsanalyser. Disse utførte vi for å teste effekten av interaksjonsleddene alder x FA og alder x kortikal tykkelse med ERN som avhengig variabel og alder og henholdsvis FA og kortikal tykkelse kontrollert for. I de regionene hvor interaksjonsleddet var signifikant assosiert med ERN ble ERN plottet som en funksjon av alder. Her delte vi utvalget i to grupper basert på en høy eller lav FA-skåre. Gruppeinndelingen ble gjort separat for hver aldersgruppe (aldersgruppe 1 = aldersgruppe 2 = aldersgruppe 3 = ). Merk imidlertid at sammenhengene i regresjonsanalysene ble testet med kontinuerlige variabler.

Som en avsluttende analyse utførte vi multiple regresjonsanalyser med både kortikal tykkelse og FA i de fire ROIene i cingulum som uavhengige variabler, for å se på det unike bidraget til hvert av målene (hypotese 7). Det ble gjort i to omganger, hvor vi i andre omgang kontrollerte for alder i området som viste et signifikant forhold.

I gjengivelse av resultatene vil eksakte signifikansnivå som hovedregel oppgis, med unntak av der hvor  $p < .001$ . For GLM-analysene vil Greenhouse-Geisser korreksjon av frihetsgrader for brudd på antakelsen om sfærisitet benyttes.

## **Resultater**

### ***Atferdsdata***

Median RT og andel korrekte (% korrekt) i flankeroppgaven er gjengitt under i tabell 3.

Ettersom en signifikant kongruens-inkongruens effekt ble brukt som inklusjonskriterium, var RT signifikant raskere i kongruente sammenlignet med inkongruente korrekte betingelser ( $t = 34.447$ ,  $p < .001$ ). RT på inkorrekte trials var derimot tilnærmet lik enten det var kongruent eller inkongruent betingelse.

I tråd med tidligere funn hadde deltakerne en signifikant raskere RT på inkorrekte trials sammenlignet med korrekte trials, ( $t = 46.593$   $p < .001$ ). Som forventet, fant vi aldersforskjeller i RT for både inkongruente korrekte betingelser og inkongruente inkorrekte betingelser. De eldre deltakerne hadde en signifikant raskere RT ved korrekte trials under inkongruente betingelser, ( $r = -.68$ ,  $p < .001$ ), så vel som ved inkorrekte trials under

inkongruente betingelser, ( $r = -.58, p < .001$ ). De eldre deltakerne hadde også en signifikant raskere RT i kongruente betingelser korrekt trial ( $r = -.68, p < .001$ ). Det var ingen forskjell i RT i kongruent betingelse ved inkorrekt respons mellom barn og ungdom.

Andel korrekte responser var som forventet signifikant høyere ( $t = 16.606, p < .001$ ), for den kongruente sammenlignet med den inkongruente betingelsen. Det var en signifikant positiv korrelasjon mellom alder og andel korrekte i kongruente betingelser ( $r = .57, p < .001$ ), men ingen korrelasjon mellom alder og andel korrekte i den inkongruente betingelsen ( $r = .02, p = .896$ ). I den kongruente betingelsen gjorde ungdommene det bedre enn de yngre barna, men i den inkongruente betingelsen var det ingen forskjell mellom dem.

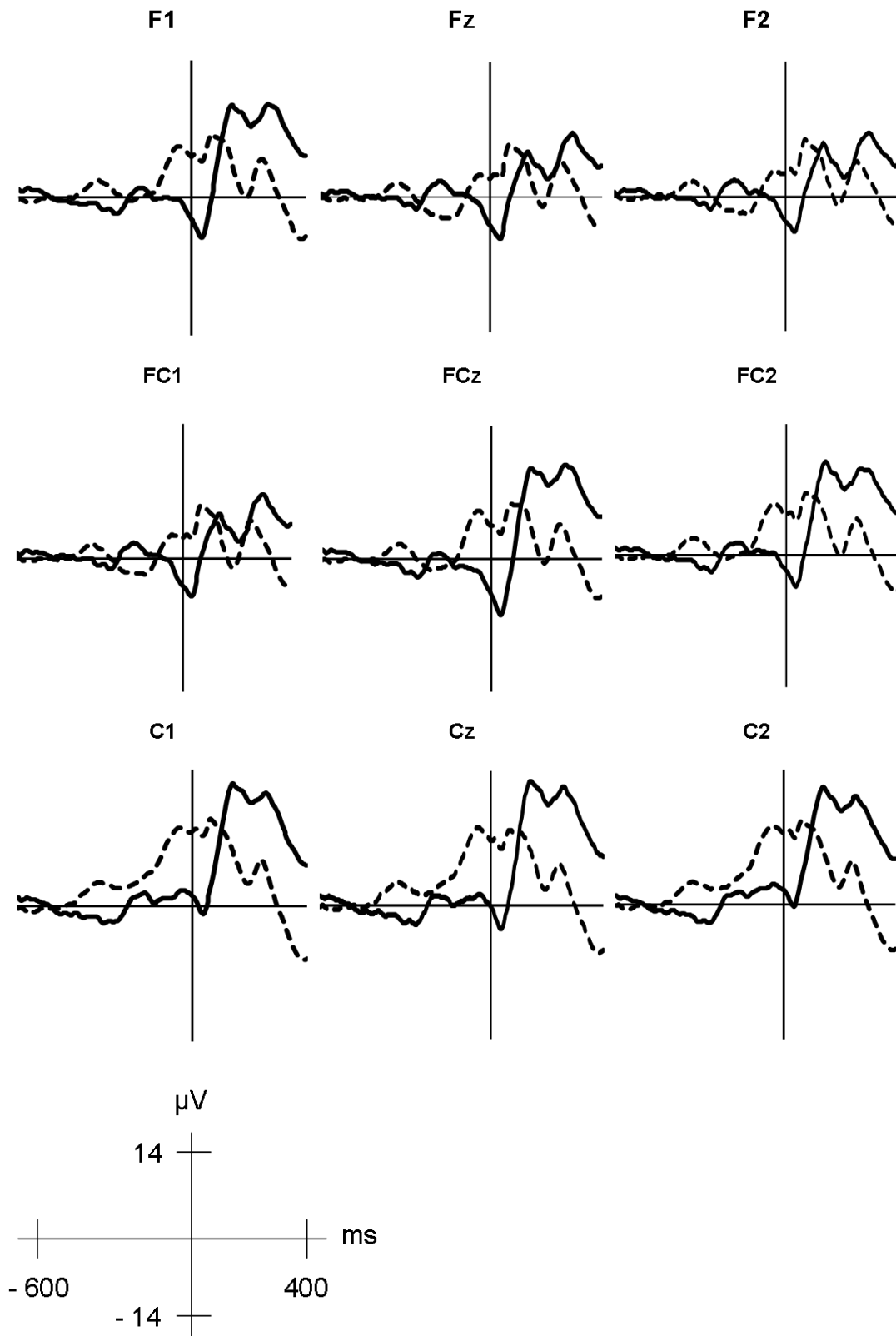
Vi fant ingen post-error slowing effekt. Det var ingen signifikant forskjell mellom median RT for korrekte responser etter inkorrekte responser, og median RT for korrekte responser etter korrekte responser i inkongruente betingelser ( $t = .116, p = .908$ ). Tilsvarende resultater ble funnet for den kongruente betingelsen.

**Tabell 3.**  
Atferdsresultater fra flankeroppgaven.

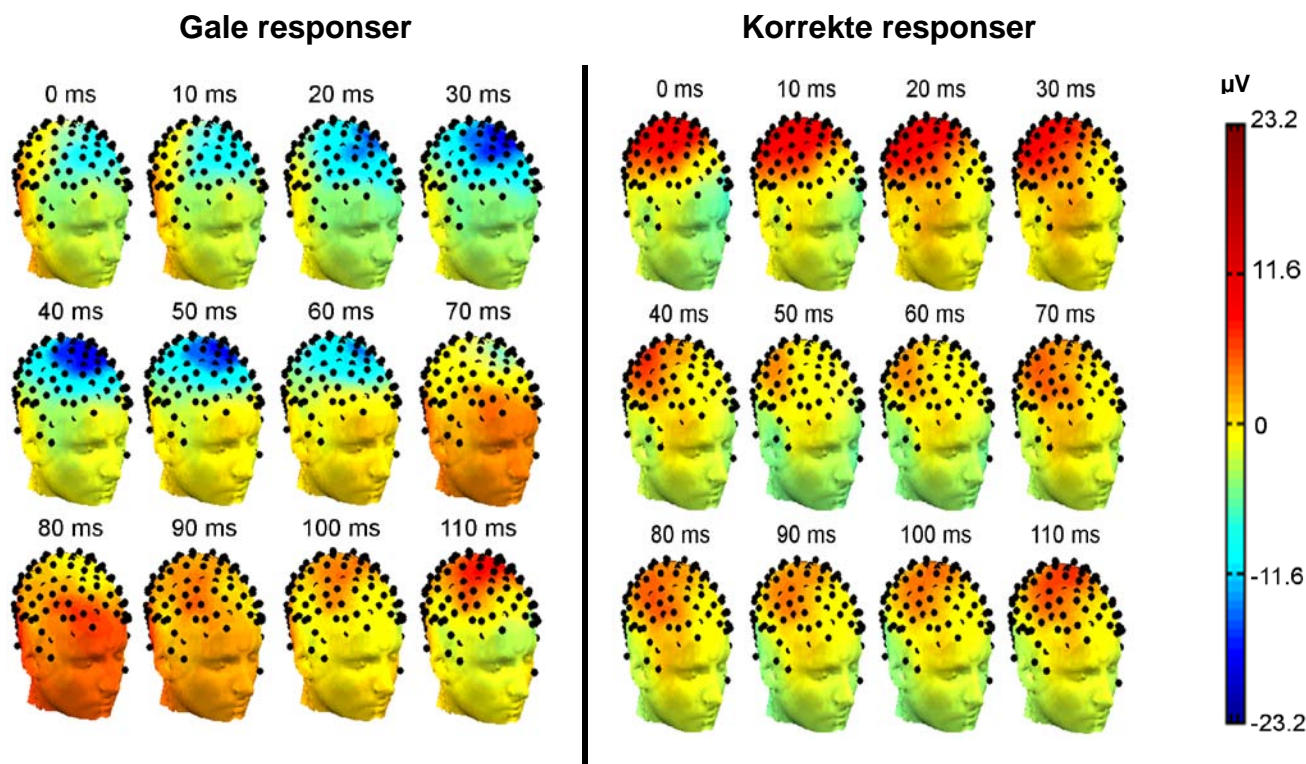
	Median	SD	Min-max
RT (ms)			
Kongruent korrekt	382.62	77.6	262-640
Inkongruent korrekt	475.8	65.2	385-691
Kongruent feil	349.5	85.6	184-593
Inkongruent feil	320.4	56.1	246-611
Andel korrekt (%)			
Kongruent	95.4	4.5	81.3-100
Inkongruent	72.2	1.3	32.2-89.4

### **ERN**

Figur 5 under viser gjennomsnittlige ERP-kurver for de 9 utvalgte elektrodene for henholdsvis korrekte og inkorrekte responser. For en korrekt topografisk distribusjon av elektrodene, se figur 3 over. Kurvene viser en uttalt negativitet i inkorrekte sammenlignet med korrekte responser, og en GLM-analyse viste en hovedeffekt av inkorrekt og korrekt respons ( $F[1, 75]78,572, p < .001$ ). Hovedeffekten indikerte at gale responser er signifikant forskjellig fra korrekte responser. Figur 6 under illustrerer ERP-signalene i et tredimensjonalt i et topoplot ved inkorrekte og korrekte responser på FCz for deltaker A.



**Figur 5.** ERN-amplitude. Gjennomsnittlig ERN (grand average) på de 9 utvalgte elektrodene etter inkongruente korrekte (hellinje) og inkongruente inkorrekte (stiplet) responser. Potensialet er målt relativt til baseline (-600, -400). Vertikal akse indikerer respons. N= 76.



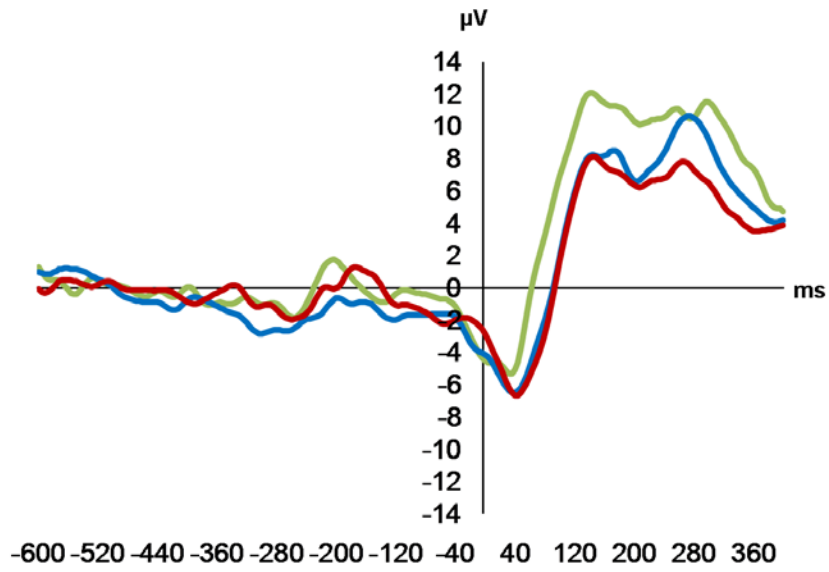
**Figur 6.** Det elektrofysiologiske signalet hos deltaker A, etter gale og korrekte responser. Positivt (rødt/gult) og negativt (blått) potensial på forskjellige tidspunkt etter respons (0 ms). Figuren viser en mer uttalt negativitet medialt frontalt fra ca 20 ms til 60 ms etter gale responser. For korrekte responser er denne fraværende.

### *1. Vil ERN bli sterkere (mer negativ) med alder?*

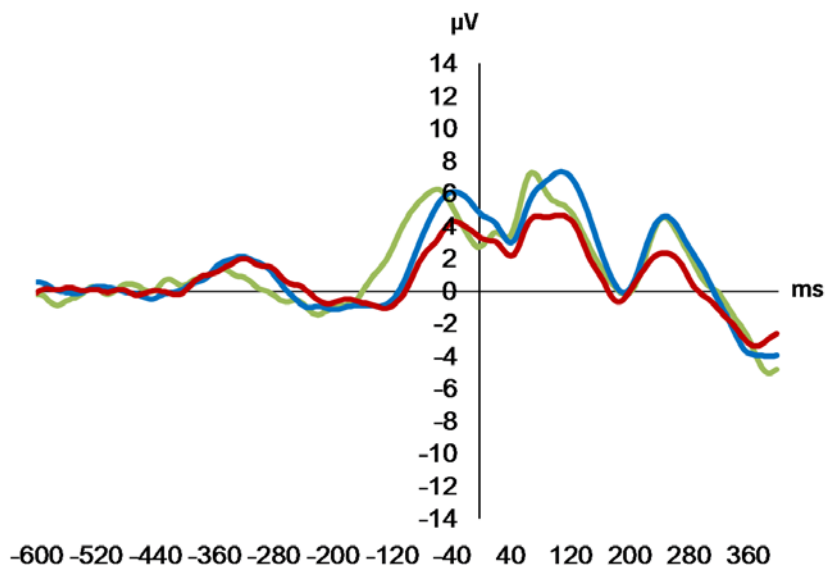
Gjennomsnittsamplitude (grand average kurver) for elektroden FCz i tre forskjellige aldersgrupper er vist under i figur 7. Alder viste en signifikant, men moderat negativ korrelasjon med ERN ( $\beta = -.25$ ,  $t = -2.197$ ,  $p = .031$ ), som betyr at ERN-amplityden blir sterkere, altså mer negativ med alder. Sammenhengen mellom alder og ERN-amplitude er illustrert i et punktdiagram i figur 8.

Aldersrelaterte endringer i ERN kan skyldes forskjeller i oppgaveutførelse. Derfor kontrollerte vi for antall riktige trials i inkongruent betingelse i korrelasjonen mellom ERN-amplitude og alder. Forholdet var fortsatt signifikant etter vi kontrollerte for oppgaveutførelse ( $\beta = -.25$ ,  $p = .032$ ). Sammenhengen mellom ERN-amplitude og alder var omtrent det samme da vi kontrollerte for deltakernes kjønn ( $\beta = -.26$ ,  $p = .022$ ).

A.



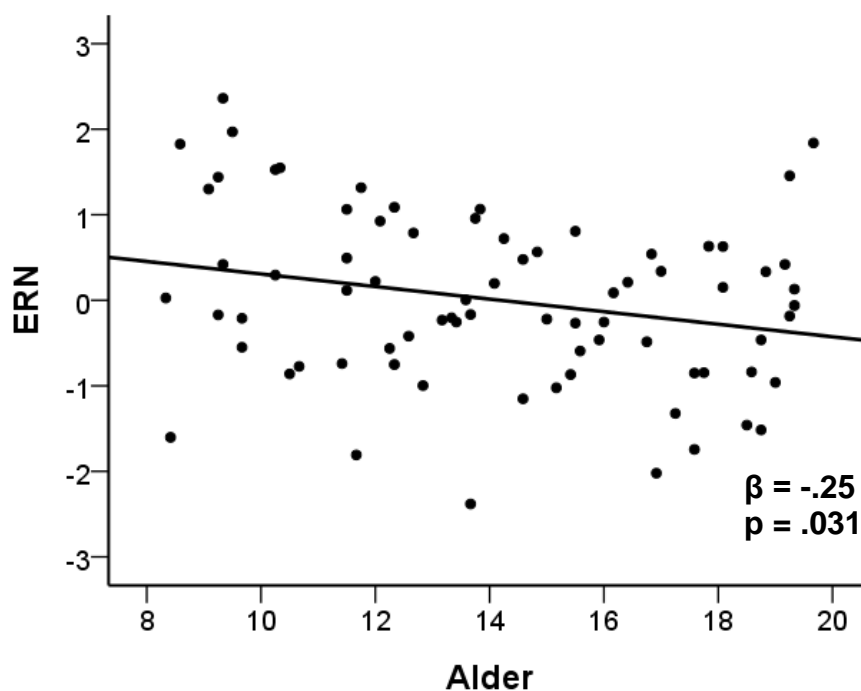
B.



— Aldersgruppe 1 — Aldersgruppe 2 — Aldersgruppe 3

**Figur 7.** Aldersgruppe 1, 8-12 år, aldersgruppe 2, 13-16 år, aldersgruppe 3, 17-19 år. A) Gjennomsnittsamplitude for FCz ved inkongruente inkorrekte responser. B) Gjennomsnittsamplitude for FCz ved inkongruente korrekte responser.





**Figur 8.** Sammenhengen mellom alder og ERN-amplitude, vist med standardiserte z-skårer. Det er en signifikant negativ korrelasjon mellom alder og ERN-amplitude, hvor ERN blir mer negativ med stigende alder ( $\beta = -.25$ ,  $p = .031$ ).

En GLM med anterior-posterior lokalisasjon (anteriore [F1, Fz, F2], sentrale [FC1, FCz, FC2], posteriore [C1, Cz, C2]) x lateral-medial lokalisasjon (venstre [F1, FC1, C1], sentrallinjen [Fz, FCz, Cz], høyre [F2, FC2, C2]) x aldersgruppe (8-12, 13-16 og 17-19 år) viste hovedeffekt av anterior-posterior lokalisasjon ( $F[1.39, 101.49] = 47.592$ ,  $p < .001$ ), men ingen interaksjon mellom anterior-posterior x aldersgruppe ( $F[2.781] = .131$ ,  $p = .931$ ). Videre fant vi en hovedeffekt av lateral-medial lokalisasjon ( $F[1.80, 131.33] = 26.382$ ,  $p < .001$ ), men vi fant ingen interaksjon mellom lateral-medial x alder ( $F[3.598] = .102$ ,  $p = .975$ ). Figur 5 over viser hovedeffekten illustrert i et grand-average, figuren viser en sterkere ERN på de frontale (F1, Fz, F2) og midtre (FC1, FCz, FC2) elektrodene i forhold til de bakre elektrodene (C1, Cz, C2). Tabell 4 under viser gjennomsnittlig ERN-amplitude og standardavvik for hver av de ni elektrodene. Resultatene viste en signifikant interaksjon mellom anterior-posterior x lateral-medial lokalisasjon ( $F[3.51, 256.24] = 7.221$ ,  $p < .001$ ).

**Tabell 4.**

Gjennomsnittlig ERN-amplitude og standardavvik for hver av de ni elektrodene.

	Elektrode								
	F1	Fz	F2	FC1	FCz	FC2	C1	Cz	C2
m	-1.9	-2.15	-1.46	-1.40	-3.17	-.66	1.68	.38	2.30
SD	5.56	6.30	5.95	6.12	6.38	6.52	6.97	6.99	6.62

*m* står her for gjennomsnitt.

**Tabell 5.**

Deskriptiv statistikk, som gjennomsnitt og standardavvik, for kortikal tykkelse og FA i hver av de tre aldergruppene.

Region	Aldersgrupper							
	8-12		13-16		17-19		Total	
<b>Kortikal tykkelse</b>	m	SD	m	SD	m	SD	m	SD
<i>Venstre hemisfære</i>								
Isthmus cingulate	3.15	.20	3.01	.23	2.85	.21	2.99	.24
Posterior cingulate	2.98	.17	2.95	.14	2.75	.15	2.89	.18
Caudal ant.								
Cingulate	3.10	.31	2.95	.29	2.89	.30	2.97	.31
Rostral ant.								
Cingulate	3.42	.26	3.28	.24	3.15	.18	3.27	.25
<i>Høyre hemisfære</i>								
Isthmus cingulate	3.09	.14	2.92	.2	2.79	.22	2.92	.22
Posterior cingulate	2.92	.15	2.87	.13	2.71	.15	2.83	.16
Caudal ant.								
Cingulate	2.95	.23	2.84	.27	2.67	.24	2.81	.27
Rostral ant.								
Cingulate	3.27	.23	3.17	.27	3.05	.19	3.16	.25
<b>FA</b>								
<i>Venstre hemisfære</i>								
Isthmus cingulate	.64	.03	.64	.04	.65	.04	.64	.04
Posterior cingulate	.61	.04	.64	.03	.65	.03	.64	.04
Caudal ant.								
Cingulate	.69	.03	.72	.03	.72	.03	.71	.03
Rostral ant.								
Cingulate	.72	.04	.72	.05	.71	.05	.71	.05
<i>Høyre hemisfære</i>								
Isthmus cingulate	.62	.06	.64	.05	.65	.07	.64	.06
Posterior cingulate	.58	.04	.62	.03	.64	.03	.61	.04
Caudal ant.								
Cingulate	.67	.03	.68	.04	.70	.03	.68	.03
Rostral ant.								
Cingulate	.70	.04	.67	.04	.68	.04	.68	.04

*m* står her for gjennomsnitt.

## 2. Vil kortikal tykkelse i cingulum reduseres med alder?

Deskriptiv statistikk for kortikal tykkelse og FA i hver av de tre aldersgruppene er vist over i tabell 5. Vi fant signifikante negative sammenhenger mellom alder og kortikal tykkelse i hver av de fire områdene i cingulate, for både høyre og venstre hemisfære. Vi fant ikke en effekt av å kontrollere for kjønn. En oversikt over korrelasjoner mellom alder og kortikal tykkelse er vist under i tabell 6. Signifikante negative korrelasjoner mellom alder og kortikal tykkelse indikerer en tynnere hjernebark i ACC med stigende alder.

**Tabell 6.**

Pearsons korrelasjoner mellom kortikal tykkelse/FA og alder, kontrollert for kjønn

Region	Venstre hemisfære		Høyre hemisfære		Venstre hemisfære		Høyre hemisfære	
	Tykkelse		Tykkelse		FA		FA	
	r	partiell r	r	partiell r	r	partiell r	r	partiell r
Isthmus cingulate	<u>-.44</u>	<b>-.44</b>	<u>-.54</u>	<b>-.54</b>	.17	.16	.23	.23
Posterior cingulate	<u>-.46</u>	<b>-.45</b>	<u>-.50</u>	<b>-.50</b>	<u>.39</u>	<b>.39</b>	<u>.58</u>	<b>.58</b>
Caudal ant. cingulate	<u>-.29</u>	<b>-.28</b>	<u>-.42</u>	<b>-.42</b>	<u>.26</u>	<b>.26</b>	<u>.36</u>	<b>.35</b>
Rostral ant. cingulate	<u>-.46</u>	<b>-.46</b>	<u>-.37</u>	<b>-.36</b>	-.12	-.11	-.15	-.16

Uthevet skrift indikerer at korrelasjonen er signifikant på  $p < .05$ .

Understrekning indikerer at korrelasjonen er signifikant på  $p < .01$

### *Hemisfæreforskjeller i kortikal tykkelse*

En GLM med hemisfære (høyre, venstre) x anterior-posterior region ([rostral anterior cingulate, caudal anterior cingulate, posterior cingulate, isthmus cingulate]), viste en hovedeffekt av hemisfære ( $[1, 75] = 29.419, p < .001$ ) og av anteriore-posteriore regioner av cingulum ( $F[2.56, 191.64] = 95.483, p < .001$ ). Hemisfæreeffekten var ikke lenger signifikant da vi tok med alder som kovariat i analysen, men effekten av anterior-posterior region forsvant ikke. Det er altså en signifikant forskjell mellom hjernebarken i høyre og venstre hemisfære i cingulate korteks, og det er signifikant forskjell mellom tykkelsen i anteriore vs posteriore deler av cingulate korteks. Korteks var tykkere i venstre hemisfære i cingulate, og tykkere i anteriore deler av cingulate korteks. Vi har ikke signifikantstestet forholdene, men resultatene fremkommer av tabell 5 over, med rådata for kortikal tykkelse i totalkolonnen. Rostral anterior cingulate viste her tykkere korteks. Vi valgte å kjøre videre analyser av kortikal tykkelse med høyre og venstre hemisfære hver for seg.

## 3. Vil FA i cingulum øke med alder?

Analysene avdekket tre regionale områder med positiv korrelasjon. Det var en signifikant positiv korrelasjon mellom alder og FA i både caudal anterior cingulate og posterior

cingulate, for både høyre og venstre hemisfære. En oversikt over korrelasjoner mellom alder og FA er vist over i tabell 6. En signifikant positiv korrelasjon indikerer at FA øker signifikant i områdene caudal anterior cingulate og posterior cingulate bilateralt med alder. Vi fant heller ikke her en effekt av å kontrollere for kjønn, og for å beholde statistisk power valgte vi derfor å ikke gå mer inn på kjønnsforskjeller i denne studien.

#### *Hemisfæreforskjeller i FA*

En GLM med hemisfære (høyre, venstre) x anterior-posterior region ([rostral anterior cingulate, caudal anterior cingulate, posterior cingulate, isthmus cingulate]), viste en hovedeffekt av hemisfære ( $[1, 75]= 83.606, p < .001$ ) og av anteriore-posteriore regioner av cingulum ( $F[2.60, 194.73]= 111.822, p < .001$ ). Hemisfæreeffekten var ikke lenger signifikant da vi tok med alder som kovariat i analysen, men effekten av anterior-posterior region forsvant ikke. Det er altså en signifikant forskjell mellom fiberkonnektivitet i høyre og venstre hemisfære i cingulum, og det er signifikant forskjell mellom FA i ROIene. Det var høyere nivå av FA i venstre hemisfære, og høyest FA i anteriore områder av cingulum og lavest i posteriore områder (se tabell 5 for en oversikt over rådata). Vi valgte å kjøre videre analyser av FA med høyre og venstre hemisfære hver for seg.

#### ***4. Er det en sammenheng mellom tynnere korteks i cingulum og sterkere ERN?***

Separate lineære regresjonsanalyser med ERN, som avhengig variabel, og tykkelse i de fire områdene i cingulum som uavhengige variabler, viste en signifikant positiv sammenheng mellom rostral anterior cingulate korteks i høyre hemisfære og ERN. Dette indikerer at tynnere hjernebark i rostral anterior cingulate korteks predikerer sterkere ERN. Resultatene gjengis under i tabell 7. Forholdet mellom ERN og kortikal tykkelse i rostral anterior cingulate korteks var ikke lenger signifikant da vi kontrollerte for alder i regresjonen.

Vi observerte for øvrig at betaværdien mellom alder og ERN ( $\beta = -.25$ ) ble redusert ( $\beta = -.19$ ), da kortikal tykkelse for rostral anterior cingulate ble inkludert i analysene.

**Tabell 7.**

Resultater fra regresjonsanalyse av ERN med kortikal tykkelse som uavhengig variabel.

	Regresjon uten alder			
	$\beta$	t	sig. $\beta$	F
<i>Venstre hemisfære</i>				
Isthmus cingulate	-.06	.548	.586	.300
Posterior cingulate	-.01	-.066	.948	.004
Caudal ant. Cingulate	-.00	-.027	.978	.001
Rostral ant. Cingulate	-.08	-.717	.475	.515
<i>Høyre hemisfære</i>				
Isthmus cingulate	.19	1.672	.099	2.795
Posterior cingulate	-.09	-.808	.421	.654
Caudal ant. Cingulate	.14	1.212	.229	1.469
Rostral ant. Cingulate	.23	2.035	<b>.045</b>	4.140

Uthevet skrift indikerer at korrelasjonen er signifikant på  $p < .05$

**5. Er høy FA i cingulum relatert til en sterkere ERN?**

Separate lineære regresjonsanalyser med ERN som avhengig variabel og de 4 ulike målene på FA som uavhengige variabler, viste en sammenheng mellom FA i posterior cingulate i venstre hemisfære, som er vist under i tabell 8. Det betyr at en sterkere (mer negativ) ERN henger sammen med høy FA i posterior cingulate i venstre hemisfære. ERN og FA i venstre posterior cingulate var ikke lenger signifikant da vi kontrollerte for alder i regresjonen.

Etttersom vi fant at FA i posterior cingulate predikerte en sterkere ERN-amplityde, undersøkte vi vektorene DA og DR i dette området. DA viste ingen signifikant effekt, mens DR i posterior cingulate i venstre hemisfære ( $\beta = .26$ ,  $t = 2.301$ ,  $p = .024$ ), og DR i posterior cingulate i høyre hemisfære ( $\beta = .23$ ,  $t = 2.072$ ,  $p = .042$ ) viste en signifikant positiv sammenheng med ERN. Da vi kontrollerte for alder var ikke forholdene lenger signifikant.

Vi så også her at betaverdien mellom alder og ERN ( $\beta = -.25$ ) ble redusert ( $\beta = -.19$ ), da FA for posterior cingulate ble inkludert i analysene.

**Tabell 8.**

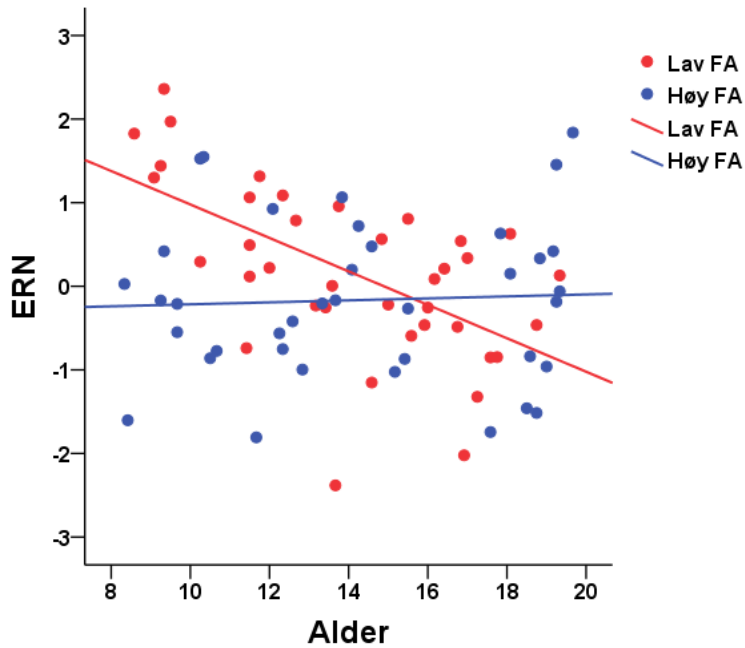
Resultater fra regresjonsanalyse av ERN med FA som uavhengig variabel.

	Regresjon uten alder			
	$\beta$	t	sig. $\beta$	F
<i>Venstre hemisfære</i>				
Isthmus cingulate	.01	.047	.963	.002
Posterior cingulate	-.23	-2.063	<b>.043</b>	4.255
Caudal ant. Cingulate	-.20	-1.724	.089	2.974
Rostral ant. Cingulate	-.21	-1.800	.076	3.240
<i>Høyre hemisfære</i>				
Isthmus cingulate	-.07	-.596	.553	.356
Posterior cingulate	-.19	-1.657	.102	2.744
Caudal ant. Cingulate	-.08	-.711	.479	.506
Rostral ant. Cingulate	-.06	-.514	.609	.264

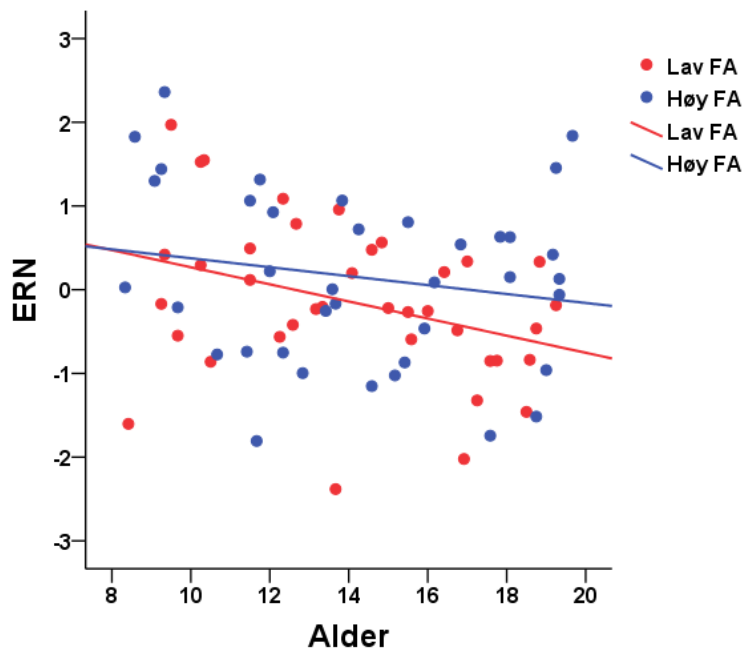
Uthevet skrift indikerer at korrelasjonen er signifikant på  $p < .05$ .

**6. Vil utviklingsforløpet til ERN medieres av individuelle forskjeller i hjernestruktur?**

Vi fant en signifikant effekt av interaksjonsleddet alder x FA i caudal anterior cingulate i venstre hemisfære ( $p = .045$ ) og isthmus cingulate i høyre hemisfære ( $p = .012$ ). ERN ble i disse regionene plottet mot alder, separat for deltagere med henholdsvis høy eller lav FA-skåre. Se figur 9 og 10 under for en illustrasjon av plottet. Vi fant ingen effekt av interaksjonsleddene alder x kortikal tykkelse.



**Figur 9.** Forholdet mellom FA og ERN-utvikling i caudal anterior cingulate i venstre hemisfære. Figuren illustrerer interaksjonen mellom caudal anterior cingulate og alder i to grupper, lav FA og høy FA. Lav FA (vist i rødt) består her av de med lavest FA i aldersgruppe 1, 2 og 3, og høy FA (vist i blått) består av de med høyest FA i de tre aldersgruppene. Figuren illustrerer en signifikant interaksjon ( $p = .045$ ). Lav FA,  $R^2 = 0.341$ . Høy FA,  $R^2 = 0.002$ .



**Figur 10.** Forholdet mellom FA og ERN-utvikling i isthmus cingulate i høyre hemisfære. Figuren illustrerer interaksjonen mellom isthmus cingulate og alder i to grupper, lav FA og høy FA. Lav FA (vist i rødt) består her av de med lavest FA i aldersgruppe 1, 2 og 3, og høy FA (vist i blått) består av de med høyest FA i de tre aldersgruppene. Figuren illustrerer en signifikant interaksjon ( $p = .012$ ). Lav FA,  $R^2 = 0.122$ . Høy FA,  $R^2 = 0.033$ .

### **7. Er det en sammenheng mellom ERN, kortikal tykkelse og FA?**

Resultatene fra den multiple regresjonsanalysen med ERN predikert fra FA og kortikal tykkelse, som simultane uavhengige variabler, er presentert under i tabell 9. FA i posterior cingulate i venstre hemisfære ga et signifikant unikt bidrag, og FA var den uavhengige variabelen i regresjonsanalysen som predikerte ERN best. Kortikal tykkelse i rostral anterior cingulate korteks i høyre hemisfære var nær signifikant. FA i posterior cingulate i venstre hemisfære var ikke lenger signifikant da vi kontrollerte for alder i analysen.

**Tabell 9.**

Resultater fra regresjonsanalyse på ERN med tykkelse og FA som uavhengige variabler.

	FA			Kortikal tykkelse		
	$\beta$	t	sig. $\beta$	$\beta$	t	sig. $\beta$
<i>Venstre hemisfære</i>						
Isthmus cingulate	.02	.159	.874	.07	.565	.574
Posterior cingulate	-.24	-2.058	<b>.043</b>	-.02	-.198	.844
Caudal ant. Cingulate	-.21	-1.765	.082	-.14	-1.207	.231
Rostral ant. Cingulate	-.20	-1.688	.096	-.05	-.418	.677
<i>Høyre hemisfære</i>						
Isthmus cingulate	-.04	-.376	.708	.19	1.594	.115
Posterior cingulate	-.22	-1.882	.064	-.14	-1.208	.231
Caudal ant. Cingulate	-.05	-.361	.719	.13	1.037	.303
Rostral ant. Cingulate	-.04	-.330	.742	.23	1.981	.051

Uthevet skrift indikerer at korrelasjonen er signifikant på  $p < .05$ .

## **Diskusjon**

Hensikten med vår studie var å undersøke hvordan evnen til å overvåke egne feil utvikles, og hvilke hjernestrukturelle forhold som påvirker denne utviklingen. Vi ønsket å undersøke om det var aldersrelaterte forskjeller i ERN-amplityden ved å studere barn og ungdom i alderen 8-19 år. Utviklingsstudiene på området er få (Davies et al., 2004; Hogan et al., 2005; Kim et al., 2007; LaDouceur et al., 2007; Santesso et al., 2006; Wiersema et al., 2007), og dette er den første studien på barn og ungdom som har sammenlignet elektrofysiologiske responser med DTI og kortikale mål.

Atferdsresultatene er i tråd med andre utviklingsstudier på ERN, hvor vi fant at responstider og feilrate i kongruente betingelser reduseres med alder, som indikerer en økt effektivitet i prosessering med alder. Resultatene våre avdekket fire hovedfunn: 1) I forhold til



utvikling av feilovervåkning, fant vi en alderseffekt, hvor barn viste en mindre ERN enn ungdom. 2) Høyere nivå av FA i venstre hemisfære i posteriore deler av cingulum var relatert til en sterkere ERN. 3) Tynnere hjernebark i rostral anterior cingulate korteks i høyre hemisfære var relatert til en sterkere ERN. 4) Barna og ungdommene med lav FA viste et mer uttalt utviklingsforløp av ERN enn de med høy FA. I det følgende vil vi diskutere resultatene i forhold til de spesifikke hypotesene, fulgt av en mer overordnet diskusjon, inkludert begrensninger ved studien og implikasjoner for videre forskning.

### ***ERN blir sterkere med alder***

Resultatene viste en moderat negativ sammenheng ( $\beta = -.25$ ,  $p = .031$ ) mellom alder og ERN. Dette betyr at når alder øker, så blir ERN-amplityden mer negativ. Funnene er i tråd med våre prediksjoner om en aldersrelatert utvikling av ERN.

Resultatene repliserer hovedfunnet til andre utviklingsstudier (Davies et al., 2004; Hogan et al., 2005; LaDouceur et al., 2004; Santesso et al., 2006; Wiersema et al., 2007), som alle finner at ERN-amplityden under feilresponser øker med stigende alder.

Utviklingsstudiene på ERN preges av små utvalg, og det har vært en tendens til å sammenligne aldersgrupper, i stedet for å se på alder som en kontinuerlig variabel. Studien til Davies et al. (2004), i tillegg til vår studie, er eneste studie på ERN og utvikling hvor alder også er inkludert som en kontinuerlig variabel. Dette gjør det relevant å sammenligne våre resultater særlig med funnene til Davies et al.

De ovennevnte studiene fant at ERN-amplityden hos de yngste deltakerne var svak. Amplityden hos Davies et al. kom så vidt under baseline på inkorrekte trials i tillegg til at den sjelden var negativ hos 7-12-åringene. Vi fant imidlertid en sterk ERN i vårt utvalg i gruppen som bestod av 8-12-åringer, hvor amplityden viste en tydelig negativitet, og således skiller funnet seg fra de andre studiene på barn og ERN som har brukt flankeroppgaven (Davies et al., 2004; LaDouceur et al., 2007). Lignende resultater har for øvrig blitt rapportert i studier som har anvendt andre paradigmer, som go/nogo (Kim et al., 2007). Deltakerne utfører i dette paradigmet en bestemt respons til en gitt stimulus under go-betingelsen (for eksempel skal deltakerne trykke på en knapp når bokstaven X dukker opp), og må inhibere responsen til andre stimuli under nogo-betingelsen (som vil si at deltakerne ikke skal trykke når andre bokstaver dukker opp). Hvilken effekt valg av paradigme kan ha på resultatene blir i så måte en viktig faktor å betrakte, når vi skal forstå våre resultater i lys av øvrige utviklingsstudier på området.

Andre faktorer som oppgavekompleksitet, tidspress og nøyaktighet under utførelse av oppgaven har tidligere blitt tatt til inntekt for observerte forskjeller i atferdsdata og ERN-amplitude (Pailing & Segalowitz, 2004). Hvordan kan dette sees i sammenheng med våre resultater? Ulike forskere har stilt spørsmål ved om oppgavekompleksitet kan påvirke hvorvidt man utviser en ERN eller ikke. Flankeroppgaven har på tvers av studier vist seg å være mer kompleks enn go/nogo paradigmet i forhold til tidspress, tilbakemelding og konkurrerende stimuli, noe som gjør det lettere å gjøre feil på flankeroppgaven (Hogan et al., 2005; Kim et al., 2007; LaDouceur et al., 2004). Kim et al. (2007) påpekte at ved hvilken alder man finner en ERN-amplitude, kan attribueres til hvilket paradigme som er brukt, og reflekter kompleksiteten ved oppgaven. Er det slik at go/nogo oppgaven er et mer sensitivt kognitivt mål på feilovervåkning hos barn? Oppgaven er sett å være lettere for både barn og voksne, da det er lettere å oppdage egne feil, og da det er ingen konkurrerende stimuli som i flankeroppgaven (Kim et al., 2007; Wiersema et al., 2007). Videre har man også sett at manipulasjon av vanskelighetsgraden i en og samme oppgave kan påvirke ERN (Hogan et al., 2005). Vi har imidlertid funnet ERN hos de yngste deltakerne med flankeroppgaven, og det er derfor ikke nødvendigvis paradigmeforskjellene alene som forklarer de ulike resultatene.

Forholdet mellom alder og ERN viste en lineær trend i vår studie, men ingen sterk lineær sammenheng. Davies et al. (2004) fant et inkonsistent og non-lineært forhold mellom alder og ERN-amplitude. Spesifikt fant de at ERN-amplituden gikk ned ved 10 og 13 år for henholdsvis jenter og gutter. ERN-amplituden viste videre utover i tenårene vekslende negativ kurve. Davies et al. attribuerte den non-lineære alderseffekten til endringer i 10-13-årsalderen, som puberteten og hormonelle forskjeller mellom gutter og jenter. Vi observerte ikke en slik non-lineær endring i utvalget vårt, ei heller kjønnsforskjeller. De ulike funnene kan blant annet forklares ved at de yngste deltakerne i vår studie viste en sterk ERN-amplitude, relativt til deltakerne i studien til Davies et al. De eldre deltakerne i vårt utvalg viste, til tross for en sterk ERN hos barna, en enda mer negativ amplitude.

I tillegg til at vi fant en aldersrelatert endring i ERN-amplitude, pekte atferdsresultatene mot at barn og ungdom utførte oppgaven forskjellig. Er det slik at aldersrelaterte endringer i ERN blant annet kan skyldes forskjeller i utførelse av oppgaven? De eldre deltakerne avga en raskere respons i inkongruente betingelser, både for inkorrekte og korrekte trials, i tillegg til at de avga flere riktige responser i kongruente betingelser. Hvordan deltakere responderer på oppgaver, som reaksjonstid, nøyaktighet, og i dette tilfellet evne til inhibisjon, er alle faktorer som er sett å endre seg med alder (Davies et al., 2004; Hogan et al., 2005; Huizinga et al., 2006). I vår studie gjorde barna flere feil og de hadde lenger RT enn

ungdommene. Vi kontrollerte derfor for antall riktige i forholdet mellom ERN-amplitude og alder. Forholdet var fortsatt signifikant etter vi kontrollerte for oppgaveutførelse, som indikerer at resultatene ikke skyldes en dårligere prestasjon av barna i forhold til de eldre i utvalget. Med andre ord ser det ikke ut til at det moderate aldersforholdet vi fant skyldtes at oppgaven var for vanskelig for de yngre barna. Allikevel kan vi ikke utelukke at oppgaven var vanskeligere for barna siden flere av de yngste barna ble ekskludert på atferdskriteriene. Atferdsresultatene våre er oppsummert i overensstemmelse med, og viser det samme utviklingsmønsteret som andre utviklingsstudier på ERN (Davies et al., 2004; LaDouceur et al., 2007; Wiersema et al., 2007).

Som nevnt er tidspress under oppgaven en annen viktig faktor for å forstå variasjoner i ERN og ulike resultater på tvers av studier. På hvilken måte kan effekten av tidspress bidra til vår forståelse av den moderate negative korrelasjonen mellom alder og ERN? Studier har vist at ERN-amplituden blir mer negativ når nøyaktighet vektlegges, og blir svakere, eller til og med borte når hurtighet vektlegges (Falkenstein et al., 2000; Gehring et al., 1993). I vårt paradigme ble hurtighet og nøyaktighet vektlagt i instruksjonen av oppgaven, men deltakerne fikk beskjed om å svare raskere hvis de brukte lenger tid enn estimert gjennomsnittlig RT. Denne beskjeden fikk de kontinuerlig under hele oppgaven. Instruksjonen, gitt innledningsvis, om å vektlegge nøyaktighet ble trolig oppfattet som mindre viktig. Oppgaven vår hadde med andre ord et sterkere fokus på reaksjonstid. Vi vet ingenting om hvordan dette kan ha påvirket resultatene våre, og om det kan ha påvirket deltakerne forskjellig. Det kan tenkes at de yngre og eldre deltakerne vektla denne beskjeden forskjellig, og slik sett kan oppgaven ha fått et ulikt fokus for de ulike aldersgruppene.

Hvordan kan forskjellene i atferdsdata si oss noe om kognitiv utvikling, og hvilke mekanismer kan forklare de aldersrelaterte forskjellene i ERN? De observerte endringene antas å reflektere forskjeller i kognitive strategier eller modningen av hjernen (Luna et al., 2010). Resultatene gir oss indikasjoner på hvordan aldersrelaterte endringer i informasjonsprosessering og prosesseringseffektivitet inntreffer, og at dette gir utslag i det elektrofysiologiske potensialet. Vi observerte ingen alder x topografi-interaksjon (verken lateralt-medialt eller anteriort-posterior). Dette kan tyde på at feilovervåking er implementert i hjernen på lignende måter av de yngste og de eldste i dette aldersspennet, og at forskjellene ligger mer i hvor effektivt systemet er. Motivasjon og emosjonelle faktorer har også blitt pekt på som modulerende faktorer på ERN-amplituden (Kim et al., 2007). Vi kan tenke oss at barna og ungdommene kanskje har hatt forskjellig motivasjon for å avgi respons. I tråd med dette er det tidligere vist at tenåringer og voksne har ulik motivasjon, og at det er

en økt modenhet som ligger bak (Spear, 2007). Vi har ikke kontrollert for motivasjon eller affektiv stil i denne studien, og vi kan derfor spekulere i om faktorene kan ha hatt en effekt på ERN-amplityden. Imidlertid vet vi at ACC er involvert i motivasjon og affekt (Bush et al., 2000), og siden ERN medieres av ACC, er det ikke utenkelig med en sammenfallende variasjon i motivasjon, modenhet i ACC og ERN (Gehring et al., 1993; Linke et al., 2010) Vi har tidligere nevnt at variasjon i og modningen av ACC, har blitt pekt på som å ha betydning for forståelsen av forskjeller i ERN (Davies et al., 2004; Pailing & Segalowitz, 2004; Santesso et al., 2006; Wiersma et al., 2007). Fraværet av en negativ amplityde hos de yngste deltakerne sammen med en sen utvikling av ERN, har blitt tatt til inntekt for en strukturell umoden ACC, en sen involvering av ACC i feilovervåkning eller umodne forbindelser til andre prefrontale områder (Davies et al., 2004; Santesso et al., 2006; Wiersma et al., 2007) Alternativt har det mesencephaliske dopaminsystemet blitt anslått til ikke å være fullt utviklet hos barn (Davies et al., 2004). Disse studiene har kun operert med elektrofysiologiske mål, og kan derfor bare anta sammenhenger. Fordelen med denne studien er at vi har kunnet etterprøve disse antakelsene, helt konkret. For hvordan utvikles egentlig ACC? Vi antar at strukturen utvikles i tråd med hva vi vet om helhjerneutvikling, men vet vi at det er slik? Før vi diskuterer hvordan hjernestruktur og konnektivitet kan belyse vår første hypotese, vil vi først se på forholdet mellom alder og kortikal tykkelse, samt alder og FA.

### ***Kortikal tykkelse i cingulum reduseres med alder***

Som forventet fant vi signifikante negative sammenhenger mellom alder og kortikal tykkelse i begge hemisfærene, for hver av de fire områdene i cingulum. Resultatene indikerer at hjernebarken blir tynnere med stigende alder. Vi ser altså de samme utviklingstrendene i hjernebarken som tidligere studier som gir grunnlag for å anta at dataene våre er representative (Shaw et al., 2008; Giedd et al., 1999). Vi observerte også forskjeller i kortikal tykkelse i hjernebarken mellom høyre og venstre hemisfære, samt forskjeller innad i cingulum. Dette er i tråd med funn på individuell variasjon i hemisfæreforskjeller og asymmetri mellom anteriore og posteriore deler, som tidligere har blitt rapportert (Pujol et al., 2002).

Gråsubstansen består av cellekropper, dendritter og nevronaksoner som ikke er myeliniserte, i tillegg til gliaceller og kapillærer. Etter puberteten inntreffer det en prosess av finjustering som eliminerer overflødige synapser (Huttenlocher, 1979), og som fører til en jevn nedgang i gråsubstansens tetthet og kortikal fortykning. Reduksjonen av gråsubstansen antar man karakteriseres av disse underliggende prosessene, og endringene sett i

gråsubstansen er således et uttrykk for synaptisk reorganisering (Huttenlocher, 1979; Bourgeois, Goldman-Rakic, & Rakic, 1994). Synapseelimineringen viser seg å være mer uttalt i kretser der nevroner kobles innen en kortikal region enn i kretser som kobler ulike kortikale regioner (Woo, Pucak, Kye, Matus, & Lewis, 1997). Spesifisiteten har blitt tatt til inntekt for at synapseelimineringen reflekterer en finjustering av nevralkonnektivitet som fører til at vi ser et mer modent og effektivt mønster av kommunikasjonen i hjernen (Spear, 2007). Alternativt er den observerte endringen i gråsubstansen tenkt å reflektere aksonal myelinisering som fører til en samtidig nedgang i gråsubstansen sett ved MRI, slik at det blir en økning i ratioen hvit- til gråsubstans i tenårene. (Bourgeois et al., 1994; Huttenlocher, 1979). I tillegg kan også hendelsene i overgangen mellom hvit- og gråsubstans, som proliferasjon av myelin til perifere kortikale neuropil i barne- og ungdomsårene, påvirke kortikal tykkelse (Sowell et al., 2004).

### ***FA i cingulum vil øke med alder***

Vi fant en signifikant positiv korrelasjon mellom alder og FA bilateralt i både caudal anterior og posterior cingulate. I tråd med hva vi forventet, økte fraksjonell anisotropi i hvitsubstansen med alder (Barnea-Goraly, Menon, Eckert, & Tamm, 2005; Giedd, 2004; Klingberg et al., 1999; Paus et al., 1999; Pujol et al., 1993), og kan blant annet indikere en økning av myelin eller høyere aksonal tetthet hos de eldre i vårt utvalg i disse områdene.

Resultatene viste at FA i cingulum er forskjellig for høyre og venstre hemisfære, og at det er forskjeller innad i cingulum. Årsaken til at vi ikke ser en økning i hele cingulum, kan være et resultat av observerte regionalspesifikke økninger i hvitsubstansen (Lebel et al., 2008; Giorgio et al., 2008; Qui et al., 2008). Et rostralt til caudalt vekstmønster er tidligere funnet i hjernebjelken hos barn, ungdom og unge voksne (Lebel et al., 2008). Vi observerte forskjeller i FA innad i cingulum, hvor posterior cingulate og caudal anterior cingulate viste størst andel endring med alder. Andre har funnet aldersrelaterte endringer i FA i anteriore deler av cingulate og bare i mindre grad i posteriore deler hos aldrende (O'Sullivan et al., 2001). Man vet generelt lite om DTIs utviklingsmønster gjennom livsløpet, men et utviklingsløp kjennetegnet av 3 faser har blitt foreslått (Courchesne et al., 2000; Jernigan et al., 2001). Tidlig og sent i livsløpet, er utviklingen karakterisert av akselerering, med et relativt stabilt nivå i tidlig og midten av voksen alder. Senere har Shaw et al. (2008) vist et mer nyansert utviklingsmønster, hvor ulike hjerneområder har forskjellig utviklingsforløp. Hjerneområder viser et lineært, kvadratisk eller kubisk utviklingsmønster, avhengig av hvor kompleks cytoarkitektur de har. Shaw et al. fant et kvadratisk og kubisk utviklingsmønster i ACC, for

henholdsvis ventral og dorsal del, og flere har vist en forlenget økning av dorsale deler i cingulum (Lebel et al., 2008; Westlye et al., 2010). Det er på grunnlag av dette rimelig å anta et differensiert utviklingsforløp innad i cingulum.

Oppsummert finner vi en aldersrelatert økning i FA i midtre deler av cingulum i begge hemisfærer. Med tanke på at hvitsubstans spiller en viktig rolle for integrasjonen mellom ulike hjerneområder, og er viktig for effektiv kognitiv fungering (Fjell et al., 2008; Madden, Bennett, & Song, 2009), kan dette forklare en mulig sammenheng mellom høy FA og feilovervåkning.

### ***Tynnere korteks i cingulum henger sammen med sterkere ERN***

Vi fant et aldersuavhengig forhold mellom tynnere korteks i høyre hemisfære i rostral anterior cingulate korteks og en sterkere (mer negativ) ERN. Analyser av forholdet mellom kortikal tykkelse og ERN, pekte mot at det var fremre deler av ACC som var involvert i feilovervåkning. Dette var i tråd med våre forventninger og tidligere funn, som har lokalisert ERN til rostrale deler av ACC (Carter et al., 1998; Debener et al., 2005b; Dehaene et al., 1994; van Veen & Carter, 2002; Ullsperger & von Cramon, 2001). Sammenfallende resultater forsterker antakelsen om at området er involvert i feilovervåkning. Anterior cingulate korteks skiller seg fra posterior cingulate korteks ut i fra cytoarkitektur, projeksjoner og funksjon (Devinsky et al., 1995). Blant annet ser det ut til at bakre områder er mer involvert i kognisjon mens fremre deler er mer involvert i affekt.

Mye tyder på at funksjonelle endringer reflekteres i strukturelle endringer i hjernen (Huizinga et al., 2006; Sowell et al., 2004; Westlye et al., 2009; Westlye et al., in press). For eksempel har kortikal tynning blitt korrelert med forbedret prestasjon på oppgaver som målte verbal intellektuell funksjon, og assosiasjoner mellom generelle kognitive funksjoner og regional kortikal tykkelse har blitt vist hos voksne (Sowell et al., 2004; Westlye et al., in press). Selv om de biologiske underliggende prosessene relatert til kortikal endring ikke er fullstendig etablert, tyder mye på at kortikal tynning kan skyldes pruning og reorganisering samt eliminering av synapser (Huttenlocher, 1979; Bourgeois, Goldman-Rakic, & Rakic, 1994). Prosessene er med på å forme de nevralkretsene, og gir så et biologisk grunnlag for utviklingen av kognitive funksjoner. De kognitive funksjonene blir igjen finjustert og mer effektive med utvikling ut i fra de nevrobiologiske endringene som finner sted. Videre ser vi samtidig en forsterkning av synapser som er i bruk, og som er relevante for ulike funksjoner, i tillegg til aksonal reorganisering (Mataga, Mizuguchi, & Hensch, 2004). Finjusteringen ser ut til å være et resultat av læring. Kognitiv funksjon går altså fra å være diffus til å bli mer fokal

(Durston et al., 2006). Regioner assosiert med grunnleggende funksjoner som sensoriske og motoriske prosesser modnes først, etterfulgt av assosiasjonsområder involvert i prosesser styrt top-down (Casey, Tottenham, Liston, & Durston, 2005).

Oppsummert fant vi at tynnere hjernebark i ACC reflekterer en økt evne til feilovervåkning. Ettersom/Med tanke på antakelsen om økning av hvitsubstans og en reduksjon av gråsubstans, samt at hvitsubstans er viktig for kognitiv prosessering, forventet vi en sammenheng mellom FA og feilovervåkning. Hvitsubstansens volum har blitt sett å være mer relatert til ERP-komponenter enn gråsubstansens volum, og dette har blitt tolket som at forbindelsene mellom de ulike generatorene, heller enn generatorene i seg selv, påvirker ERP (Cardenas et al., 2005).

### ***Høy FA i cingulum er relatert til en sterkere ERN***

Resultatene viste en aldersuavhengig positiv sammenheng mellom ERN og FA i venstre posterior cingulate. I tråd med vår hypotese fant vi at høy FA er relatert til en sterkere ERN, og kan indikere et forhold mellom sterkere ERN og økt fiberkonnektivitet. Dette er i samsvar med resultatene til Westlye et al. (2009), som fant en beta på .31 i en gruppe med 13 signifikante vokslar identifisert med permutasjonstesting i TBSS.

Tidligere studier (Debener et al., 2005b; Dehaene et al., 1994) har rapportert korrelasjoner mellom ERN og mer fremre områder av ACC. Vi antar imidlertid at fibre i posteriore deler av cingulum projiserer fremover til mer anteriore deler av cingulum (Schmahmann & Pandya, 2006). Ingen har tidligere undersøkt forholdet mellom ERN og FA hos barn og ungdom, men det er rapportert spesifikke regionale korrelasjoner og hemisfæreforskjeller i forholdet mellom FA i ACC og ERN hos voksne (40-60 år) (Westlye et al., 2009). Også her korrelerte venstre posterior cingulate gyrus signifikant med ERN-amplityden. Denne studien inkluderte alder som kovariat, og vi kan naturlig nok ikke generalisere funn fra et middelaldrende utvalg. Det er allikevel interessant å nevne denne studien, da vi forbløffende finner korrelasjoner i sammenfallende region i en studie som bruker nesten identisk flankeroppgave (målpilen i Westlye et al. sin studie ble bare vist i 30 ms, mens den blir vist i 60 ms hos oss). Dessuten viste GLM-analysene, som nevnt, at topografien over ERN ikke endret seg med utvikling i vårt utvalg, så det er rimelig å tenke seg at det er de samme generatorene som er aktive for barn, ungdom, og voksne.

Hva kan være grunnlaget for en slik sammenheng mellom struktur og funksjon? Elektrofysiologisk aktivitet ser ut til å være relatert til grad av myelinisering i aksonene, og å reflektere aksjonspotensialer i større celledannelser (Bartzokis, 2003; Varela et al., 2001). Økt

myelinisering vil resultere i en større hastighet i nervecellenes ledning, som igjen vil fasilitere synkroniseringen av nevronal aktivitet som respons på indre og ytre stimuli. Videre vet vi at synkronisering av nevronal aktivitet er en viktig faktor som er nødvendig for elektrofysiologiske potensialer (Varela et al., 2001). Forholdet vi fant mellom FA og ERN er i tråd med disse antakelsene. Som nevnt er FA en indeks basert på aksial ( $\lambda_1$ ) og radial ( $\lambda_2 + \lambda_3 / 2$ ) diffusivitet i hver voksel. En økning i FA kan således være et uttrykk for både en økning i DA og/eller en redusert DR. Man antar at DA reflekterer aksonets integritet (Mori & Zhang, 2006), og at DR er relatert til integriteten av myelin og myelintykkelsen rundt aksonene (Song et al., 2002) og integriteten til aksonmembranene (Beaulieu, 2002). Som en eksplorerende analyse undersøkte vi forholdet mellom DR og ERN. DR minsket i forhold til ERN tilsvarende økningen vi fant i FA. Økningen vi observerte i FA kan derfor være et uttrykk for en nedgang i DR. Resultatene våre kan således indikere en sammenheng mellom myelinisering i utvikling og elektrofysiologiske responser. Selv om DTI ikke bare er en indikator på myelin (Beaulieu 2002), har DR har vist seg å være sensitiv i forhold til de- og dysmyelinisering hos mus (Song et al., 2002). I tillegg indikerer histologiske analyser at FA og MD er sensitivt i forhold til mengde myelin, og i mindre grad i forhold til aksoner (Schmierer et al., 2007). Samtidig har ulike faktorer, som aksonets diameter og kryssende fibertrakter, innvirkning på FA-indeksen (Moseley et al., 2002). For eksempel vil vi få en lavere FA ved stor aksonal diameter fordi DR øker. FA vil også bli påvirket av retningen og antall kryssende fibertrakter i et område. Partielt volum kan også være et problem ved at man for eksempel samler vokslar som ligger i grensen mellom hvit- og gråsubstans. Dette problemet er lite sannsynlig vesentlig her, da vi bare inkluderte vokslar med FA-verdier  $> .25$  og bare samlet fra midten av traktene. FA er imidlertid i mindre grad enn DR bestemt av myelinisering. I hjerner uten myelin har man funnet relativ høy grad av anisotropi (Mori & Zhang, 2006). Vi trenger mer forskning på de biologiske underliggende faktorene som DTI måler før vi kan slutte direkte fra slike funn, imidlertid viser en nyere studie for første gang, ved bruk av levende mennesker, en relasjon mellom vevmorfologi og diffusjonsparametre (Concha, Livy, Beaulieu, Wheatley, & Gross, 2010). Funnene deres validerer ideen om at DTI kan brukes for å undersøke hvitsubstansenes karakteristika på et mikroskopisk nivå.

Selv om vi ikke vet sikkert hvilke neurobiologiske faktorer som ligger under FA (eller DR og DA, for den saks skyld), så har det noe med mikrostrukturen til hjernens hvitsubstans å gjøre, og den utvikler seg kraftig gjennom barne- og ungdomsårene. Hjernen er omtrent uten myelin ved fødselen. Myelinisering og antakelig aksondannelse, samt økning i antallet synapser og synaptiske kontaktpunkter, er blant de aller viktigste utviklingsmessige



hendelsene i hjernen. Vi vet at utviklingen av hvitsubstans starter i spedbarnsalderen og fortsetter i flere tiår (Giedd et al., 1999; Klingberg et al., 1999; Paus et al., 1999; Giorgio et al., 2008; Lebel et al., 2008; Østby et al., 2009; Tamnes et al., 2010). Utviklingsprosessene foregår i alle fall til begynnelsen av 30-årene (Lebel et al., 2008; Tamnes et al., 2010; Westlye et al., 2010).

Aldersrelaterte endringer i lokaliserte prosesser over hjernen og etablering av en rekke koblinger, som støtter top-down regulering av atferd, fører til en mer effektiv nevralt prosessering, og en optimal eksekutiv funksjon (Luna et al., 2010). En fMRI-studie viste at integrering av frontale områder til andre regioner (inkludert frontal-striatal-thalamic- og frontal-cerebellar kretser) var forbundet med bedre prestasjon på oppgaver som måler inhibisjon, og gir støtte til utvikling av inhibisjonskontroll (Rubia et al., 2006). Trolig blir nettverkene mer spesialisert og integrerte, da tenåringene viste økt aktivitet i flere nettverk enn voksne. Nettverk hvor ACC er sentral, er viktig for å oppdage egne feil og overvåke egen prestasjon (Carter et al., 1998). De kognitive evnene ser altså ut til å bli mer fleksible i løpet av utviklingen, og evnen til å benytte seg av tilegnede ferdigheter blir bedre. Ferdighetene er nødvendige for hurtige kognitive prosesser som feilovervåkning og ERN. Vi fant at en sterkere ERN korrelerte med økt nøyaktighet og kortere RT tid i flankeroppgaven, i tillegg til økt fiberkonnektivitet. Dette indikerer en sammenheng mellom økt fiberkonnektivitet i cingulum og økt effektivitet i kognitive prosesser som krever rask kommunikasjon mellom hjerneområdene.

### ***Utviklingsforløpet til ERN medieres av hjernestruktur***

Vi fant at interaksjonsleddene FA i venstre caudal anterior cingulate og alder, samt FA i høyre isthmus cingulate i høyre hemisfære og alder, var assosiert med ERN. I begge regionene var lav FA forbundet med en kraftigere utvikling av ERN. Hos de med lave nivåer av FA, ser vi altså en sterkere ERN-utvikling. Det vil si at barn og ungdom med ulik FA, viser et ulikt utviklingsforløp av ERN. Disse resultatene kan indikere to ting: at hvitsubstansen som indikert av FA i større grad er ferdig utviklet hos gruppen med høy FA, og at FA da blir mindre viktig for utviklingen av feilovervåkning i det undersøkte aldersspennet. For det andre, at gruppen med lav FA fortsatt utvikler seg, og dermed bruker lenger tid på utviklingen av feilovervåkning.

Vi hadde ingen forventninger om hvilken retning forholdet mellom FA og utviklingen av feilovervåkning ville ha. Ut i fra hypotese 5, ville det vært like sannsynlig å finne det motsatte, at gruppen med høy FA ville hatt en mer uttalt ERN-utvikling. Imidlertid ser det ut

til at mye av utviklingen er ferdig når vi kommer inn, og vi ser det tydeligst i starten. Av figur 9 over ser vi påfallende ingen overlapp hos de yngste i aldersutvalget, som viser at det er en sterkere sammenheng mellom FA og ERN hos de yngste barna. Det er helt klart at FA er en viktig faktor her, og at effekten blir kamouflert i de andre analysene. Sammenhengen mellom alder og ERN er i utgangspunktet ikke veldig sterk, noe som styrker tanken om at gruppen med høy FA er ferdig utviklet. Resultatene våre tyder altså på at de med en høyere FA har et annet utviklingsforløp av ERN. Videre fant vi at ulike nivå av FA, men ikke kortikal tykkelse, forklarte forskjeller i utviklingsforløpet av ERN. Vi ser også at hvor mye av utviklingen til ERN som kan forklares av strukturelle forhold vil avhenge av hvilken alder man studerer. Ut i fra funnene våre kan vi si at forholdet mellom alder og ERN er dynamisk. Andre finner tilsvarende dynamiske forhold mellom strukturelle hjerneforhold og intellektuelle evner (Shaw et al., 2008), men vi trenger fortsatt mer empiri på dette.

Det er interessant å se på betaverdier og interaksjoner, da disse kan gi oss informasjon om hvor mye som kan forklares av strukturelle forhold. Ved å se på interaksjonene kan dette si oss noe om ulike utviklingsforløp. Utfordringer ligger i at tolkningen også blir mer komplisert enn ved aldersavhengige assosiasjoner. Vi observerte at aldersbetaen gikk ned, da vi inkluderte hjernestruktur i analysene. Dette betyr at vi kan forklare noe av variasjonen i ERN, men det er åpenbart også mange andre faktorer som spiller inn.

### ***Eksisterer det en sammenheng mellom ERN, kortikal tykkelse og FA?***

Vi predikerte til sist en sammenheng mellom ERN, kortikal tykkelse og FA. Resultatene våre viste at FA i posterior cingulate i venstre hemisfære, ga et signifikant unikt bidrag i å predikere ERN. Kortikal tykkelse viste en marginal signifikant effekt ( $p = .051$ ). I vårt utvalg var imidlertid FA en bedre prediktor for feilovervåking. Effekten av FA var ikke lenger signifikant, da vi kontrollerte for alder.

Vi hadde ingen sterk forventning om hva vi ville finne, da ingen studier har utforsket forholdet før. Vi fant bare en tendens til en sammenheng mellom ERN, kortikal tykkelse og FA, men funnet var nært signifikant. Funnene våre bekrefter at det ikke er noen enkel forklaring på forholdet mellom hvitsubstans, gråsubstans og kognisjon. Forskjeller i strukturelle forhold vil ha ulike nevrobiologiske årsaker avhengig av hvilke grupper vi sammenligner. I utvikling ser vi blant annet endringer i neuropil, pruning og myelinisering mens vi i aldring for eksempel observerer krymping av nevroner og demyelinisering. Dette vil ha betydning for forholdet mellom hjerne og kognisjon. Gruppeforskjeller i hjernens utviklingsmønster er funnet (Shaw et al., 2006) og det vil derfor i fremtiden muligens være

hensiktsmessig å utforske flere faktorer som har sett seg gjeldene i forholdet mellom hjerne og kognisjon.

### ***Generell diskusjon***

Vi antar at endring i kognisjon sammenfaller med endring i hjernen, og det er derfor interessant å se hvordan utviklingsforløpene er relatert til hverandre. Flere har vist at en sammenheng mellom kognitiv funksjon og hvitsubstans eksisterer (Klingberg et al., 1999; Liston et al., 2006; Pfefferbaum et al., 2000; Stebbins et al., 2001; Urresta et al., 2001; Westlye et al., 2009). Studier har blant annet vist at prefrontalt volum henger sammen med spesifikke mål på kognitiv kontroll (Casey, Trainor, & Orendi, 1997; Paus et al., 1999), og dette er med på å nyansere hvordan endring i hjerneutvikling er relatert til kognitiv utvikling. Som nevnt innledningsvis antar vi at utviklingen av frontallappene er mer forlenget enn hva man antok tidligere (Becker et al., 1987), og sammenfaller med en forlenget utvikling av eksekutive funksjoner. Vi antar at flankeroppgaven måler inhibisjon, som er en av Miyakes (2000) subkomponenter i eksekutiv funksjon. Eksekutive funksjoner sees, som nevnt, på som mekanismer for kognitiv kontroll (Miyake, 2000), og vi antar at feilovervåkning, representert ved ERN, er en kognitiv kontrollfunksjon. Studier har vist at inhibisjon utvikles i tidlig barndom (Klenberg, Korkman, & Lathi Nuuttila, 2001, sitert i Huizinga et al., 2006) og når voksne nivåer rundt 12-årsalderen (Durstun et al., 2002, sitert i Huizinga et al., 2006). Utviklingsforløpet har senere blitt bekreftet, og i tillegg har de ulike delkomponentene vist et ulikt utviklingsforløp (Huizinga et al., 2006). Vi fant en økt evne til feilovervåkning, og kan tenke oss at dette henger sammen med en forbedret eksekutiv fungering. Vi observerte imidlertid en videre utviklingstrend etter 12-årsalder som andre studier også har vist (LaDouceur et al., 2004; Santesso & Segalowitz, 2008; Wiersema et al., 2007). Lave korrelasjoner mellom ulike oppgaver som er tenkt å måle inhibisjon (Huizinga et al., 2006), kan belyse de inkonsistente funnene i utviklingsstudier på ERN. Vet vi da om de ulike studiene, inkludert vår, måler den samme funksjonen? Hvis de ulike oppgavene tapper ulike funksjoner er det kanskje ikke så underlig at vi finner ulike utviklingsforløp i de ulike studiene?

Endret utføring av oppgaver er knyttet til prosesser som pruning og myelinisering i frontallappene i ungdomsårene. Prosessene i denne aldersperioden resulterer i bedre eksekutive funksjoner. Nevrobiologien viser at pruning og myelinisering fortsetter inn i ungdomsårene, men forholdet mellom nevrobiologi og utvikling i denne perioden er per i dag ikke godt nok forstått. Litteraturen referer til progressive og regressive hendelser, samt et dynamisk samspill mellom gråsubstans og hvitsubstans i utviklingsforløpet (Durstun &

Casey, 2006). Det komplekse samspillet som eksisterer mellom grå- og hvitsubstans burde utforskes nærmere da resultater som våre, sammen med andre, er med på å sette spørsmålstegn ved den noe enkle fremstillingen om en kurv-lineær utvikling av gråsubstans og lineær utvikling av hvitsubstans (Shaw et al., 2008; Sowell et al., 2004). For eksempel ser det ut til at hvilken gruppe og hvilket aldersutvalg man studerer, vil påvirke hvilket utviklingsforløp man observerer i gråsubstansen (Shaw et al., 2006). Det finnes altså ingen enkel modell for hvordan man kan forstå dynamikken mellom grå- og hvitsubstans og kognitiv funksjon i ungdomsårene, noe som gjør det vanskelig å vite hva man kan forvente, og hvordan man skal tolke resultatene. Det å etablere et forhold mellom hjerne og kognisjon er komplisert, da begge påvirkes av de samme aldersrelaterte endringer. Utfordringen ligger i at både ERN, og særlig tykkelse, er relatert til alder. Derfor blir det vanskelig å se på de to variablene uavhengig av fellesbidragene fra alder. En måte å løse dette problemet på er å kontrollere for alder, men da mister man samtidig utviklingsaspektet.

Aldring kjennetegnes av kompleks interindividuell variabilitet i hjernen (Gunning-Dixon, Brickman, Cheng, & Alexopoulos, 2009). Vi har sett at dette ser ut til å gjøre seg gjeldene også for utvikling (Shaw et al., 2006; Gogtay et al., 2004; Giedd et al., 1999) Er det slik at det ikke finnes en typisk 13-årig hjerne? Utvalget vi studerer er i en alder som er assosiert med pubertetens inntreden. Puberteten er igjen assosiert med hormonelle endringer og stor variabilitet både mellom og innen kjønn. Den er i seg selv en faktor i ungdomsårene som kan påvirke utviklingen av hjerne og kognisjon, samt atferd, kanskje mer enn kronologisk alder (Blakemore, Burnett, & Dahl, 2010). Giedd et al. (1999) har blant annet rapportert en mulig interaksjon mellom utvikling av gråsubstans og de hormonelle endringene i puberteten. Med bakgrunn i ovennevnte studier, er det vanskelig å tenke seg hvordan hormonelle forskjeller ikke kan føre til variabilitet mellom deltakerne. Davies et al. (2004) fant forskjeller i ERN-amplityden i aldersgruppen 10-13 år som de antok var relatert til puberteten og forskjeller mellom gutter og jenter. Vi fant ikke like stor variabilitet i ERN-amplityden i denne aldersgruppen, ei kjønnsforskjeller. Hvorvidt forskjeller i våre data er hormonelt relatert kan vi ikke konkret uttale oss om, da vi ikke har undersøkt dette. Det er allikevel nærliggende å tro at hormonelle forskjeller vil kunne nyansere forståelsen av utviklingen av feilovervåkning, fordi aldersgruppen vi studerer er i en utviklingsperiode kjennetegnet av store hormonelle endringer og variabilitet i forløpet av disse endringene.

For å belyse feilovervåkning og dens utvikling har tidligere studier fokusert på hvorvidt barn oppdager at de gjør feil, selv om de ikke viser en negativ ERN-respons (Hogan et al., 2005). At barn ikke viser en ERN-respons, men post-error slowing, har blitt tolket som

at prosessering av feil og produksjon av ERN er to dissosierte prosesser hos barn, mens disse prosessene er nært knyttet sammen hos voksne (Davies et al., 2004). Imidlertid fant vi en tydelig ERN-amplitude hos både de yngre og eldre deltakerne. Debener et al. (2005b) argumenterer for at en svak korrelasjon mellom ERN og post-error slowing på gruppenivå kan oversees på grunn av mangel på statistisk power. De nevner at mangel på statistisk power blant annet kan skyldes variasjoner i faktorer som skalletykkelse og cingulum, og kan på denne måten påvirke variasjoner i ERN-amplitude på gruppenivå. Dette er en mer sannsynlig forklaring, og vi undres om forskjeller i post-error slowing mellom ulike aldersgrupper egentlig er et godt mål for å nansere utviklingen av feilovervåking.

Kongruenseffekten og kontrollfenomenet post-error slowing har blitt brukt som støtte til konfliktteori. Man tenker seg at kongruenseffekten, hvor lengre RT er forbundet med inkongruente betingelser i flankeroppgaven, reflekterer responskonflikt i den inkongruente betingelsen (Botvinick et al., 2001). Vi fant en kongruenseffekt, men ikke post-error slowing. I det foregående har vi imidlertid stilt oss tvilende til hva post-error slowing reflekterer og om det er et godt mål i vår studie. Hvis det er slik at ERN reflekterer ACCs respons på konflikt, så burde vi i tillegg se dette på korrekte trials, noe vi ikke gjorde. Årsaken til at vi ikke observerte negativitet etter korrekte responser kan skyldes at konflikten for korrekte trials utløses før responsen (Nieuwenhuis, Yeung, van den Wildenberg, & Ridderinkhoff, 2003). Vi har kun fokusert på den negativiteten som etterfølger responsen, og kan dermed ikke si noe om dette i denne studien. Hadde vi i tillegg studert andre ERP-komponenter som N2, kunne dette utdypet svaret om hva ERN reflekterer. I følge både feiloppdagelsesteorien og konfliktteorien oppdager ACC feil, mens andre strukturer som PFC, hjelper til i korrigeringen. Resultater fra Gehring & Knight (2000) støtter denne antakelsen, og bekrefter at lateral PFC interagerer med ACC i feilovervåking. Dette tyder på at ACC er den strukturen som overvåker feil eller responskonflikt, men at selve justeringen foretas av andre systemer. Resultatene våre indikerte at FA predikerte ERN best. Hadde vi inkludert flere ROI i våre analyser, kunne vi sagt mer om hvilke baner som er av betydning. Mye tyder allikevel på at bakre områder i hjernen sender fremover (Schmahmann et al., 2007), og slik kan vi anta at ACC kommuniserer med PFC i feilovervåking.

### ***Begrensninger og videre forskning***

Når man studerer barn og ungdom i samme utvalg byr dette på en rekke utfordringer. Måler vi det vi ønsker å måle, hvis barn og ungdom eksempelvis bruker ulike strategier når de utfører oppgaver? Om vi måler det samme konstruktet på tvers av alder er uklart, og

konstruktvaliditet blir således en kompliserende faktor i denne studien. Videre kan oppmerksomhet variere hos deltakerne. Vi kan tenke oss at en åtteåring kan ha større vanskeligheter med å opprettholde oppmerksomheten enn en 18-åring, og at dette kan påvirke resultatene. Variabler som disse er en utfordring når man studerer et utvalg i utvikling. Ut i fra det vi vet om kognitiv kapasitet og kognitiv utvikling, så burde vi kanskje modifisert flankeroppgaven. En mulighet kunne vært å administrere oppgaver med ulik vanskelighetsgrad til deltakerne etter alder, noe som har blitt gjort i andre utviklingsstudier. På denne måten kunne vi fått et mer representativt utvalg, fordi vi hadde fått med oss flere av de yngre deltakerne, da vi observerte at de røk ut på kriterier relatert til oppgaven. Oppgaver med ulik vanskelighetsgrad vil på den andre siden føre til en rekke utfordringer med tanke på analyseringen og tolkningen av dataene. Studien er en del av et stort prosjekt som har medført et stort og krevende testbatteri. Dette kan ha påvirket barnas konsentrasjon, motivasjon og trettbarhet. Vi kan ikke utelukke at de barna som røk ut i større grad var påvirket av disse faktorene, enn de som gikk gjennom inklusjonskriteriene. Det er ikke vanskelig å tenke seg at svarresponsen kan ha blitt påvirket hvis man er ukonsentrert, umotivert og trett.

En annen utfordring er at barn beveger seg mer enn ungdom under skanning. En effekt av dette er bevegelsesartefakter, som kan påvirke målingene og gi unøyaktige hjernemål. Det er dessuten utfordrende å sammenligne på tvers av alder, da barn har mindre nevroanatomisk volum enn ungdom, i tillegg til at barns skanninger kan ha større partielle volumeffekter (Tamnes et al., 2010). Dette gjør sammenligning av morfometriske volum på tvers av barn og ungdom vanskeligere. Programvaren som vi har brukt tar imidlertid hensyn til ulik anatomi. Vi antar således at verken partielle volumeffekter, eller ulikt anatomisk volum har påvirket resultatene våre (Tamnes et al., 2010). Studier har dessuten vist at det totale hjernevolumet til åtteåringer er sammenlignbart med voksnes (Reiss et al., 1996). Variasjoner i anatomiske volum på tvers av ulike aldersgrupper bør derfor ikke ha påvirket resultatene våre i betydelig grad.

Aldersspennet (8-19 år) vi så på kan ha ført til at vi ikke fikk med oss de fullstendige utviklingskurvene i grå- og hvitsubstans som finner sted, og påvirker hvilke slutninger vi kan ta fra dataene våre. Det hadde dessuten vært interessant å inkludere enda yngre aldersgrupper, for å se om vi kunne fanget opp et tydeligere utviklingsforløp av ERN. På den andre siden ville det å inkludere ytterligere yngre aldersgrupper igjen bidratt til flere utfordringer, med tanke på tidkrevende elektrofysiologiske registreringer, skanninger og nevropsykologiske atferdstester. Slutningene vi kan ta om kortikal tykkelse, fiberkonnektivitet og ERN preges således av hvilket aldersutvalg man studerer.

Vi inkluderte kun cingulum som ROI for diffusjons- og morfometriskedata. Dette var for å redusere antall sammenligninger som ble gjort, men har satt begrensninger for hvilke sammenhenger vi kan avdekke. Vi hadde allikevel belegg for å lete i denne regionen, da tidligere studier bekrefter ACC som en generator for ERN (Dehaene et al., 1994; Taylor et al., 2007; Westlye et al., 2009). Det hadde dog vært interessant å inkludere flere ROier i analysene, for å få et mer utfyllende bilde av forholdet mellom fibertraktene og ERN.

Av tidligere diskusjon er det klart at FA som mål er sensitivt for andre variabler enn myelin og aksonal integritet. FA kan påvirkes av retningen til, og antallet av fiberbaner som har funksjonell overlapp og/eller som er avhengig av hverandre (Moseley et al., 2002). Det er derfor begrenset hva vi kan slutte fra funn basert på FA. Siden skjellettet ble tynnet, så vi kun på senteret til fibertraktene. Myeliniserte fibre nær grensen mellom gråsubstans og hvitsubstans eller i periferien, antas å være mer relatert til endringer i kognitive evner, og er i prinsippet mer interessant i forhold til alder og utvikling (Tamnes et al., 2010). Vi kan se dette som en begrensning, men på den andre siden reduserte vi effekten av partielt volum ved å se på senteret av skjellettet. I tillegg gjør kryssende fibre samt begrenset oppløsning i DTI-avbildningen det svært utfordrende å se på regioner i periferien.

ACC har i tillegg til å vise variasjon mellom individer, også vist variasjon mellom kjønn (Pujol et al., 2002). Tidligere studier har funnet kjønnsforskjeller i strukturell hjerneutvikling (Giedd et al., 1999). Det er imidlertid ikke alle studier som finner kjønnsforskjeller i forhold til utviklingen av hjerne og kognisjon (Lebel et al., 2008), noe som er i tråd med våre resultater. Vi fant kun en liten effekt av å kontrollere for kjønn, og, som nevnt, valgte vi derfor å holde kjønn samlet i analysene, for å beholde statistisk power. Fremtidige studier burde undersøke kjønnsforskjeller i utviklingen grundigere. De hormonelle endringene som finner sted i puberteten, vil påvirke jenter og gutter ulikt, og man kan tenke seg at dette kan ha en effekt på utviklingen av hjernen.

En metodisk utfordring er prosedyren man bruker for å få gjennomsnitt av ERP-data (Walhoved, Rosquist, & Fjell, 2008). Den er basert på antakelsen om at ERP-signalet ikke varierer i latens fra trial til trial. Hvis latensen varierer tilfeldig (*latens jitter*) vil jitteret redusere ERP-komponentene, som igjen vil føre til at man feilestimerer amplityden. Imidlertid beregnet vi gjennomsnittsamplitude for ERN, slik at denne utfordringen berører ikke oss.

Selv om ICA blir sett på som et nyttig analyseverktøy for EEG-data, bringer det også med seg noen begrensninger (Jung et al., 2000b; Onton, Westerfield, Townsend, & Makeig, 2006). Disse er ikke like aktuelle for oss, da vi benyttet ICA kun for å identifisere og fjerne

artefakter. Man kunne argumentert for at vi kan ha fjernet komponenter som ladet fra EEG-kilder som var sentrale for oss. På bakgrunn av at vi benyttet en EEG-hette med 128 elektroder, og ut fra observasjonene av et begrenset antall komponenter med distinkt utforming identifisert som øyeblikk og laterale øybevegelser, antar vi imidlertid ikke å ha fjernet komponenter hvorav underliggende kilder er av interesse.

Studien er den første delen i et longitudinelt prosjekt, og er i første omgang kryss-seksjonell. Slutningene vi kan ta vil derfor preges av begrensinger relatert til slike studier. Vi kan ikke trekke noen slutninger om sammenhengen mellom endring av struktur og funksjon. Oppfølgingsundersøkelser, hvor man sammenligner samme deltaker med seg selv over tid, vil være en måte å overkomme denne begrensningen på. Andre bølgen av studien *Nevrokognitiv utvikling* med det samme utvalget to år etter, er i gang. Studien går da fra å være kryss-seksjonell til å bli longitudinell, som fører til at vi kan se på endringer hos samme deltaker over tid.

### ***Anvendt relevans***

Studier på normal hjerneutvikling og kognitiv utvikling er nødvendig for å kunne si noe om hvordan feilovervåkning normalt utvikles, men også for å kunne si noe om andre populasjoner. ERN-amplityden er sett å være forstyrret eller endret hos kliniske populasjoner, og man antar at endringen skyldes en funksjonsforstyrrelse i ACC (van Veen & Carter, 2002). Redusert ERN-amplitude er vist hos pasienter med schizofreni og ADHD som er to lidelser hvor eksekutiv fungering er rammet (Kopp & Rist, 1999; Schachar et al., 2004). Hos pasienter med OCD og depresjon har studier i motsetning vist en forsterket ERN. Dette attribueres til en økt aktivering i ACC, som igjen fører til at feilovervåkningen blir overaktiv (Gehring, Himle, & Nisenson, 2000). Funn som dette illustrerer betydningen av å forstå de nevralt mekanismene som ligger til grunn for kognitiv funksjon, for å bedre forstå lidelser hvor denne er endret.

## **Konklusjon**

Dette er den første studien som har undersøkt feilovervåkning hos barn og ungdom ved å ta i bruk elektrofysiologi, hjernemorfometri og DTI. Resultatene kan derfor bidra til økt kunnskap på området. Studien viste at evnen til å overvåke egne feil utvikles med alder, og at denne evnen er relatert til fiberkonnektivitet og kortikal tykkelse i cingulum. Funnene viser en aldersrelatert kortikal tynning og økt fiberkonnektivitet i cingulum fra barn til ungdom, og



bidrar slik til forståelsen av forholdet mellom grå- og hvitsubstans i utvikling. Barn og ungdom med ulik grad av fiberkonnektivitet ser også ut til å ha et ulikt utviklingsforløp av feilovervåkning, og tyder på et dynamisk forhold mellom alder og ERN.

Oppfølgingsundersøkelsen, som er i gang, med de samme deltakerne vil kunne si mer nøyaktig hvordan feilovervåkning utvikles, og på hvilken måte overvåkingen er relatert til hjerneutvikling. Undersøkelsen vil kunne nyansere funnene i forhold til feilovervåkning, kortikal tykkelse og fiberkonnektivitet, og bidra til en bedre forståelse av forholdet mellom kognitiv funksjon og kortikal hjerneutvikling.

## Referanser

- Amari, S., Cichocki, A., & Yang, H. H. (1996). A new learning algorithm for blind signal separation. *Advances in Neural Information Processing Systems* 8, 8, 757-763.
- Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Developmental Neuropsychology*, 20(1), 385-406.
- Andersson, J. L. R., Jenkinson, M., & Smith, S. M. (2007). Non-linear optimisation. *FMRIB technical report TR07JAI* fra [www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep](http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep)
- Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A., et al. (2005). White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex*, 15(12), 1848-1854.
- Bartzokis, G. (2003). Myelination and brain electrophysiology in healthy and schizophrenic individuals. *Neuropsychopharmacology*, 28(6), 1217-1218.
- Basser, P. J., & Pierpaoli, C. (1998). A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39(6), 928-934.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7-8), 435-455.
- Becker, M., Isaac W., & Hynd, G. (1987). Neuropsychological development of nonverbal behaviors attributed to frontal lobe functioning. *Developmental Neuropsychology*, 3, 275- 298.
- Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1995). An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation*, 7(6), 1129-1159.

- Bernstein, P. S., Scheffers, M. K., & Coles, M. G. (1995). "Where did I go wrong?" A psychophysiological analysis of error detection. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *21*(6), 1312-1322.
- Blakemore, S. J., Burnett, S., & Dahl, R. E. (2010). The role of puberty in the developing adolescent brain. *Human Brain Mapping*, *31*(6), 926-933.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, *108*(3), 624-652.
- Bourgeois, J. P., Goldman-Rakic, P. S., & Rakic, P. (1994). Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. *Cerebral Cortex*, *4*(1), 78-96.
- Brown, J. W., & Braver, T. S. (2005). Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science*, *307*(5712), 1118-1121.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(6), 215-222.
- Cardenas, V. A., Chao, L. L., Blumenfeld, R., Song, E., Meyerhoff, D. J., Weiner, M. W., et al. (2005). Using automated morphometry to detect associations between ERP latency and structural brain MRI in normal adults. *Human Brain Mapping*, *25*(3), 317-327.
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, *280*(5364), 747-749.
- Casey, B. J., Tottenham, N., Liston, C., & Durston, S. (2005). Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends in cognitive sciences*, *9*(3), 104-110.

- Casey, B. J., Trainor, R. J., & Orendi, J. L. (1997). A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go- no-go task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 835-847.
- Cohen, J. D., Botvinick, M., & Carter, C. S. (2000). Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nature Neuroscience*, 3(5), 421-423.
- Coles, M. G. H., & Rugg, M. D. (1995). Event-related potentials: an introduction. I M. D. Rugg and M. G. H. Coles (Red.), *Electrophysiology of mind. Event-related potentials and cognition* (s. 1-26). Oxford: Oxford University Press.
- Coles, M. G., Scheffers, M. K., & Holroyd, C. B. (2001). Why is there an ERN/Ne on correct trials? Response representations, stimulus-related components, and the theory of error-processing. *Biological Psychology*, 56(3), 173-189.
- Concha, L., Livy, D.J., Beaulieu, C., Wheatley, B.M., & Gross, D. W. (2010). In vivo diffusion tensor imaging and histopathology of the fimbria-fornix in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neuroscience*, 30(9), 996-1002.
- Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B., et al. (2000). Normal brain development and aging : quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, 216, 672-682.
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2), 179-194.
- Dale, A. M., Sereno, M. I. (1993). Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5(2), 162-176.
- Davies, P. L., Segalowitz, S. J., Dywan, J., & Pailing, P. E. (2001). Error-negativity and positivity as they relate to other ERP indices of attentional control and stimulus processing. *Biological Psychology*, 56(3), 191-206.

- Davies, P. L., Segalowitz, S. J., & Gavin, W. J. (2004). Development of response-monitoring ERPs in 7- to 25-year-olds. *Developmental Neuropsychology*, 25(3), 355-376.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, 18(5), 1201-1209.
- Debener, S., Makeig, S., Delorme, A., & Engel, A. K. (2005a). What is novel in the novelty oddball paradigm? Functional significance of the novelty P3 event-related potential as revealed by independent component analysis. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 22(3), 309-321.
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., Fiehler, K., von Cramon, D. Y., & Engel, A. K. (2005b). Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *Journal of Neuroscience*, 25(50), 11730-11737.
- Dehaene, S., Posner, M. I., & Tucker, D. M. (1994). Localization of a neural system for error detection and compensation. Technical commentary. *Psychological Science*, 5(5), 303-305.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1), 9-21.
- Delorme, A., Sejnowski, T., & Makeig, S. (2007). Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *Neuroimage*, 34(4), 1443-1449.
- Desikan, R. S., Segonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., et al. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3), 968-980.

- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, *118*(1), 279-306.
- Durston, S., & Casey, B. J. (2006). What have we learned about cognitive development from neuroimaging? *Neuropsychologia*, *44*(11), 2149-2157.
- Durston, S., Davidson, M. C., Tottenham, N., Galvan, A., Spicer, J., Fossella, J. A., et al. (2006). A shift from diffuse to focal cortical activity with development. *Developmental Science*, *9*(1), 1-8.
- Durston, S., Hulshoff Pol, H. E., Casey, B. J., Giedd, J. N., Buitelaar, J. K., & van Engeland, H. (2001). Anatomical MRI of the developing human brain: what have we learned? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *40*(9), 1012-1020.
- Eichele, T., Specht, K., Moosmann, M., Jongsma, M. L., Quiroga, R. Q., Nordby, H., et al. (2005). Assessing the spatiotemporal evolution of neuronal activation with single-trial event-related potentials and functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *102*(49), 17798-803.
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of Noise Letters Upon Identification of a Target Letter in a Nonsearch Task. *Perception & Psychophysics*, *16*(1), 143-149.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L. (1991). Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *78*(6), 447-455.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S., & Hohnsbein, J. (2000). ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biological Psychology*, *51*(2-3), 87-107.
- Fellows, L. K., & Farah, M. J. (2005). Is anterior cingulate cortex necessary for cognitive control? *Brain*, *128*(4), 788-796.

- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 97(20), 11050-11055.
- Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Segonne, F., Salat, D. H., et al. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 14(1), 11-22.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., et al. (2009). Minute effects of sex on the aging brain: a multisample magnetic resonance imaging study of healthy aging and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 29(27), 8774-8783.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Greve, D. N., Fischl, B., Benner, T., van der Kouwe, A. J., et al. (2008). The relationship between diffusion tensor imaging and volumetry as measures of white matter properties. *Neuroimage*, 42(4), 1654-1668.
- Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G. H., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1993). A Neural System for Error-Detection and Compensation. *Psychological Science*, 4(6), 385-390.
- Gehring, W. J., Himle, J., & Nisenson, L. G. (2000). Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Science*, 11(1), 1-6.
- Gehring, W. J., & Knight, R. T. (2000). Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nature Neuroscience*, 3(5), 516-520.
- Giedd, J. N. (2004). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 77-85.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., et al. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2(10), 861-863.

- Giorgio, A., Watkins, K. E., Douaud, G., James, A. C., James, S., De Stefano, N., et al. (2008). Changes in white matter microstructure during adolescence. *Neuroimage*, 39(1), 52-61.
- Groen, Y., Wijers, A. A., Mulder, L. J., Waggeveld, B., Minderaa, R. B., & Althaus, M. (2008). Error and feedback processing in children with ADHD and children with Autistic Spectrum Disorder: an EEG event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*, 119(11), 2476-2493.
- Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(2), 109-117.
- Herrmann, M. J., Rommler, J., Ehlis, A. C., Heidrich, A., & Fallgatter, A. J. (2004). Source localization (LORETA) of the error-related-negativity (ERN/Ne) and positivity (Pe). *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 20(2), 294-299.
- Hogan, A. M., Vargha-Khadem, F., Kirkham, F. J., & Baldeweg, T. (2005). Maturation of action monitoring from adolescence to adulthood: an ERP study. *Developmental Science*, 8(6), 525-534.
- Hogan, A. M., Vargha-Khadem, F., Saunders, D. E., Kirkham, F. J., & Baldeweg, T. (2006). Impact of frontal white matter lesions on performance monitoring: ERP evidence for cortical disconnection. *Brain*, 129(8), 2177-2188.
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, 109(4), 679-709.
- Holroyd, C. B., Dien, J., & Coles, M. G. (1998). Error-related scalp potentials elicited by hand and foot movements: evidence for an output-independent error-processing system in humans. *Neuroscience Letters*, 242(2), 65-68.



- Huizinga, M., Dolan, C. V., & van der Molen, M. W. (2006). Age-related change in executive function: developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, *44*(11), 2017-2036.
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Research*, *163*(2), 195-205.
- Jenkinson, M., & Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, *5*(2), 143-156.
- Jernigan, T. L., Archibald, S. L., Fennema-Notestine, C., Gamst, A. C., Stout, J. C., Bonner, J., et al. (2001). Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiology of Aging*, *22*, 581-594.
- Johnstone, S. J., Barry, R. J., Anderson, J. W., & Coyle, S. F. (1996). Age-related changes in child and adolescent event-related potential component morphology, amplitude and latency to standard and target stimuli in an auditory oddball task. *International Journal of Psychophysiology*, *24*(3), 223-238.
- Jung, T. P., Makeig, S., Humphries, C., Lee, T. W., McKeown, M. J., Iragui, V., et al. (2000a). Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*, *37*(2), 163-178.
- Jung, T. P., Makeig, S., Westerfield, M., Townsend, J., Courchesne, E., & Sejnowski, T. J. (2000b). Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects. *Clinical Neurophysiology*, *111*(10), 1745-1758.
- Kim, E. Y., Iwaki, N., Imashioya, H., Uno, H., & Fujita, T. (2007). Error-related negativity in a visual go/no-go task: children vs. adults. *Developmental Neuropsychology*, *31*(2), 181-191.
- Klingberg, T., Vaidya, C. J., Gabrieli, J. D., Moseley, M. E., & Hedehus, M. (1999). Myelination and organization of the frontal white matter in children: a diffusion tensor MRI study. *Neuroreport*, *10*(13), 2817-2821.

- Kopp, B., & Rist, F. (1999). An event-related brain potential substrate of disturbed response monitoring in paranoid schizophrenic patients. *Journal of Abnormal Psychology, 108*(2), 337-346.
- Kuperberg, G. R., Broome, M. R., McGuire, P. K., David, A. S., Eddy, M., Ozawa, F., et al. (2003). Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 60*(9), 878-888.
- Ladouceur, C. D., Dahl, R. E., & Carter, C. S. (2004). ERP correlates of action monitoring in adolescence. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1021*, 329-336.
- Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L., & Beaulieu, C. (2008). Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage, 40*, 1044-1055.
- Lee, T. W., Girolami, M., & Sejnowski, T. J. (1999). Independent component analysis using an extended infomax algorithm for mixed subgaussian and supergaussian sources. *Neural Computation, 11*(2), 417-441.
- Linke, J., Kirsch, P., King, A. V., Gass, A., Hennerici, M. G., Bongers, A., et al. (2010). Motivational orientation modulates the neural response to reward. *Neuroimage, 49*(3), 2618-2625.
- Liston, C., Watts, R., Tottenham, N., Davidson, M. C., Niogi, S., Ulug, A. M., et al. (2006). Frontostriatal microstructure modulates efficient recruitment of cognitive control. *Cerebral Cortex, 16*(4), 553-560.
- Luna, B., Padmanabhan, A., & O'Hearn, K. (2010). What has fMRI told us about the development of cognitive control through adolescence? *Brain and Cognition, 72*(1), 101-113.
- Luck, S. J. (2005). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. Cambridge: The MIT Press.

- Madden, D. J., Bennett, I. J., & Song, A. W. (2009). Cerebral white matter integrity and cognitive aging: contributions from diffusion tensor imaging. *NeuroPsychological Review*, *19*(4), 415-435.
- Maier, M., Steinhauser, M., & Hubner, R. (2008). Is the error-related negativity amplitude related to error detectability? Evidence from effects of different error types. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(12), 2263-2273.
- Makeig, S., Bell, T., Lee, T. W., Jung, T. P., Enghoff, S., Zibulevsky, M., Delorme, A. (1996). Runica, EEGLAB funksjon. Lastet ned 01.09.2010 fra <http://scn.ucsd.edu/eeglab/allfunctions/runica.html>, CNL/The Salk Institute, La Jolla
- Makeig, S., Jung, T. P., Bell, A. J., Ghahremani, D., & Sejnowski, T. J. (1997). Blind separation of auditory event-related Brain Responses into independent components. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *94*(20), 10979-10984.
- Mataga, N., Mizuguchi, Y., & Hensch, T. K. (2004). Experience-dependent pruning and dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator. *Neuron*, *44*, 1031-1041.
- Mathalon, D. H., Whitfield, S. L., & Ford, J. M. (2003). Anatomy of an error: ERP and fMRI. *Biological Psychology*, *64*(1-2), 119-141.
- Mckay, K. E., Halperin, J. M., Schwartz, S. T., & Sharma, V. (1994). Developmental Analysis of 3 Aspects of Information-Processing - Sustained Attention, Selective Attention, and Response Organization. *Developmental Neuropsychology*, *10*(2), 121-132.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*, 49-100.

- Mori, S., & Zhang, J. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, 51(5), 527-539.
- Moseley, M., Bammer, R., & Illes, J. (2002). Diffusion-tensor imaging of cognitive performance. *Brain and Cognition*, 50(3), 396-413.
- Nieuwenhuis, S., Holroyd, C. B., Mol, N., & Coles, M. G. (2004). Reinforcement-related brain potentials from medial frontal cortex: origins and functional significance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(4), 441-448.
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 3(1), 17-26.
- Norman, D.A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automated control of behaviour. I G.E Schwartz & D. Shapiro (Red.), *Consciousness and self regulation* (s. 1-18). New York: Plenum Press.
- Onton, J., Westerfield, M., Townsend, J., & Makeig, S. (2006). Imaging human EEG dynamics using independent component analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 808-822.
- O'Sullivan, M., Jones, D. K., Summers, P. E., Morris, R. G., Williams, S. C., and Markus, H. S. (2001). Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*, 57, 632-638.
- Pailing, P. E., & Segalowitz, S. J. (2004). The error-related negativity as a state and trait measure: motivation, personality, and ERPs in response to errors. *Psychophysiology*, 41(1), 84-95.
- Paus, T., Zijdenbos, A., Worsley, K., Collins, D. L., Blumenthal, J., Giedd, J. N., et al. (1999). Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science*, 283(5409), 1908-1911.

- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Hedehus, M., Lim, K. O., Adalsteinsson, E., & Moseley, M. (2000). Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, *44*(2), 259-268.
- Pierpaoli, C., & Basser, P. J. (1996). Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic Resonance in Medicine*, *36*(6), 893-906.
- Pujol, J., Lopez, A., Deus, J., Cardoner, N., Vallejo, J., Capdevila, A., et al. (2002). Anatomical variability of the anterior cingulate gyrus and basic dimensions of human personality. *Neuroimage*, *15*(4), 847-855.
- Pujol, J., Vendrell, P., Junque, C., Marti-Vilalta, J. L., & Capdevila, A. (1993). When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Annals of Neurology*, *34*(1), 71-75.
- Qiu, D., Tan, L. H., Zhou, K., & Khong, P. L. (2008). Diffusion tensor imaging of normal white matter maturation from late childhood to young adulthood: voxel-wise evaluation of mean diffusivity, fractional anisotropy, radial and axial diffusivities, and correlation with reading development. *Neuroimage*, *41*(2), 223-232.
- Rabbitt, P. M. (1966). Errors and error correction in choice-response tasks. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *71*(2), 264-272.
- Rabbitt, P. M. A., & Rodgers, B. (1977). What does a man do after he makes an error? An analysis of response programming. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *29*, 727-743.
- Reese, T. G., Heid, O., Weisskoff, R. M., & Wedeen, V. J. (2003). Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo. *Magnetic Resonance in Medicine*, *49*(1), 177-182.
- Reinvang, I. (1999). Cognitive event-related potentials in neuropsychological assessment. *NeuroPsychological Review*, *9*(4), 231-248.

- Reiss, A. L., Abrams, M. T., Singer, H. S., Ross, J. L., & Denckla, M. B. (1996). Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain, 119*(5), 1763-1774.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science, 306*(5695), 443-447.
- Rollnik, J. D., Schroder, C., Rodriguez-Fornells, A., Kurzbuch, A. R., Dauper, J., Moller, J., et al. (2004). Functional lesions and human action monitoring: combining repetitive transcranial magnetic stimulation and event-related brain potentials. *Clinical Neurophysiology, 115*(1), 145-153.
- Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., Salat, D. H., et al. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology, 58*(5), 695-701.
- Salat, D. H., Greve, D. N., Pacheco, J. L., Quinn, B. T., Helmer, K. G., Buckner, R. L., et al. (2009). Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage, 44*(4), 1247-1258.
- Santesso, D. L., & Segalowitz, S. J. (2008). Developmental differences in error-related ERPs in middle- to late-adolescent males. *Developmental Psychology, 44*(1), 205-217.
- Santesso, D. L., Segalowitz, S. J., & Schmidt, L. A. (2006). Error-related electrocortical responses in 10-year-old children and young adults. *Developmental Science, 9*(5), 473-481.
- Schachar, R. J., Chen, S., Logan, G. D., Ornstein, T. J., Crosbie, J., Ickowicz, A., et al. (2004). Evidence for an error monitoring deficit in attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology, 32*(3), 285-293.

- Scheffers, M. K., Coles, M. G., Bernstein, P., Gehring, W. J., & Donchin, E. (1996). Event-related brain potentials and error-related processing: an analysis of incorrect responses to go and no-go stimuli. *Psychophysiology*, *33*(1), 42-53.
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (2006). *Fiber pathways of the brain*. New York: Oxford University Press.
- Schmahmann, J.D., Pandya, D.N., Wang, R., Dai, G., D`Arceuil, H. E., deCrespigny, & Wedeen, V. J. (2007). Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, *130*(3), 630-653.
- Schmierer, K., Wheeler-Kingshott, C. A., Boulby, P. A., Scaravili, F., Altmann, D. R., Barker, G. J., et al. (2007). Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. *Neuroimage*, *35*(2), 467-477.
- Schneider, W., Eschman, A., & Zuccolotto, A. (2002). *E-prime User's Guide*. Pittsburgh: Psychological Software Tools Inc.
- Shallice, T., & Burgess, P. (1998). The domain of supervisory processes and the temporal organization. I A. Roberts, T. Roberts & L. Weiskrantz (red.), *The prefrontal cortex* (s.22-35). New York: Oxford University Press.
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., et al. (2006). Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature*, *440*(7084), 676-679.
- Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., et al. (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, *28*(14), 3586-3594.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., et al. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, *31*(4), 1487-1505.

- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., et al. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, *23 Suppl 1*, S208-219.
- Song, S. K., Sun, S. W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*, *17*(3), 1429-1436.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Leonard, C. M., Welcome, S. E., Kan, E., & Toga, A. W. (2004). Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *Journal of Neuroscience*, *24*(38), 8223-8231.
- Spear, L. P. (2007). Brain development and adolescent behavior. In Coch, D., Fischer, K. W., & Dawson, G. (red.), *Human behavior, learning, and the developing brain* (s. 362-385). New York: The Guilford Press.
- Stebbins, G. T., Poldrack, R. A., Klingberg, T., Carrillo, M. C., Desmond, J. E., Moseley, M. E., et al. (2001). Aging effects on white matter integrity and processing speed: A diffusion tensor imaging study. *Neurology*, *56*(8), A374-A375.
- Stemmer, B., Segalowitz, S. J., Witzke, W., & Schonle, P. W. (2004). Error detection in patients with lesions to the medial prefrontal cortex: an ERP study. *Neuropsychologia*, *42*(1), 118-130.
- Tammes, C. K., Østby, Y., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Due-Tønnessen, P., & Walhovd, K. B. (2010). Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. *Cerebral Cortex*, *20*(3), 534-548.
- Taylor, S. F., Stern, E. R., & Gehring, W. J. (2007). Neural systems for error monitoring: recent findings and theoretical perspectives. *Neuroscientist*, *13*(2), 160-172.

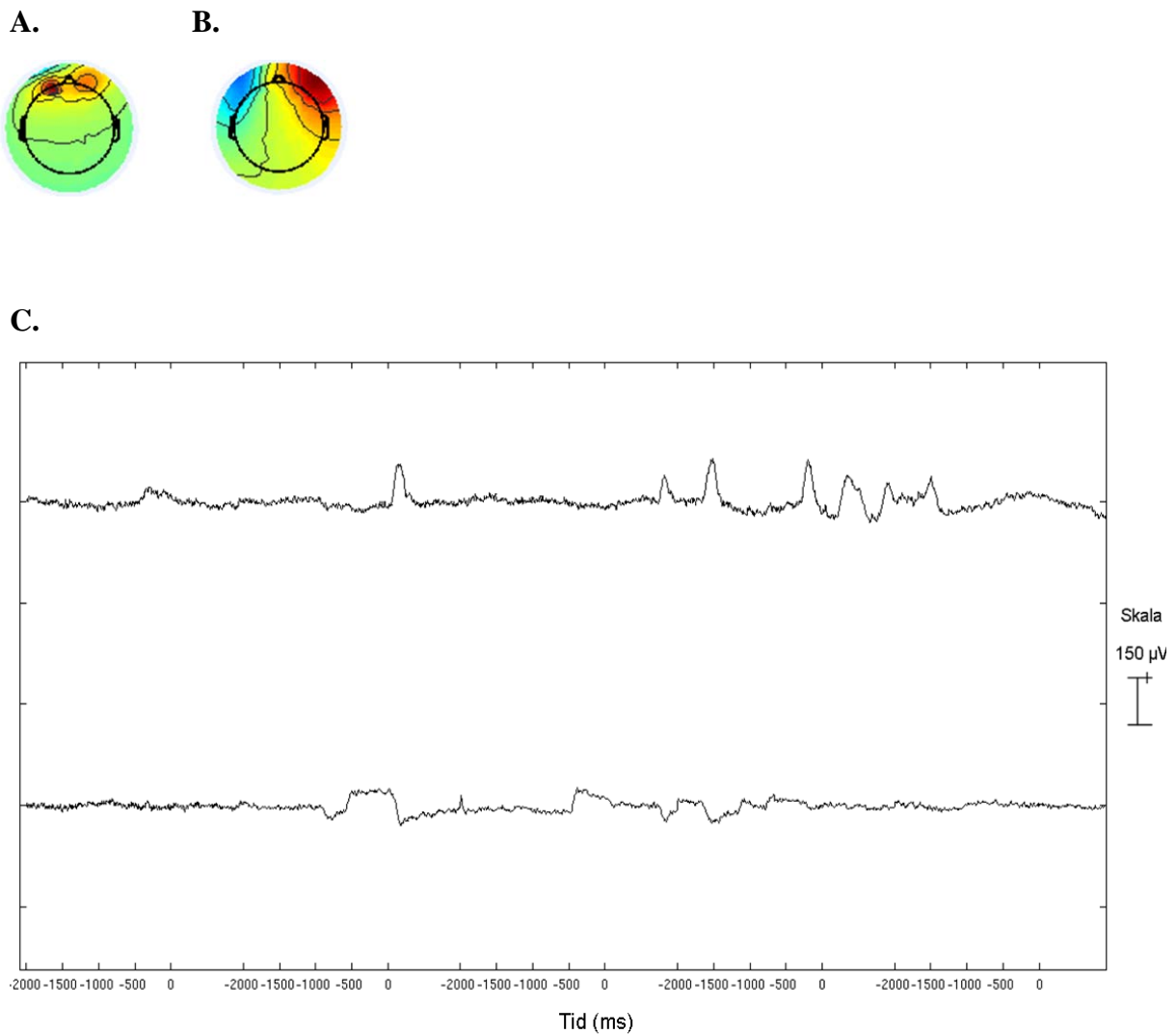


- Ullsperger, M., & von Cramon, D. Y. (2001). Subprocesses of performance monitoring: a dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs. *Neuroimage*, *14*(6), 1387-1401.
- Ursu, S., Stenger, V. A., Shear, M. K., Jones, M. R., & Carter, C. S. (2003). Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychological Science*, *14*(4), 347-353.
- van Veen, V., & Carter, C. S. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiology & Behavior*, *77*(4-5), 477-482.
- van Veen, V., & Carter, C. S. (2006). Error detection, correction, and prevention in the brain: a brief review of data and theories. *Clinical EEG and Neuroscience*, *37*(4), 330-335.
- Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(4), 229-239.
- Viola, F. C., Thorne, J., Edmonds, B., Schneider, T., Eichele, T., & Debener, S. (2009). Semi-automatic identification of independent components representing EEG artifact. *Clinical Neurophysiology*, *120*(5), 868-877.
- Vogt, B. A. (1993). Structural organization of cingulate cortex: Areas, neurons, and somatodendritic transmitter receptors. In M. Gabriel (Ed.), *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: A comprehensive handbook* (s. 19–70). Boston: Birkhauser.
- Walhovd, K. B., & Fjell, A. M. (2008). Strukturell MR og kognitiv funksjon: Hvordan henger endringer i hjerne og kognisjon sammen? *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, *9*, 1124-1132.
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Eilertsen, D. E., et al. (2005). Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiology and Aging*, *26*(9), 1261-1270.

- Walhovd, K. B., Rosquist, H., & Fjell, A. M. (2008). P300 amplitude age reductions are not caused by latency jitter. *Psychophysiology*, *45*(4), 545-553.
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Westlye, L. T., Walhovd, K. B., Bjornerud, A., Due-Tonnessen, P., & Fjell, A. M. (2009). Error-related negativity is mediated by fractional anisotropy in the posterior cingulate gyrus--a study combining diffusion tensor imaging and electrophysiology in healthy adults. *Cerebral Cortex*, *19*(2), 293-304.
- Westlye, L. T., Grydeland, H., Walhovd, K. B., & Fjell, A. M. (in press). Associations between regional cortical thickness and attentional networks as measured by the attention network test (ANT). *Cerebral Cortex*, in press.
- Westlye, L. T., Walhovd, K. B., Dale, A. M., Bjornerud, A., Due-Tonnessen, P., Engvig, A., et al. (2010). Life-span changes of the human brain White matter: diffusion tensor imaging (DTI) and volumetry. *Cerebral Cortex*, *20*(9), 2055-2068.
- Wiersema, J. R., van der Meere, J. J., & Roeyers, H. (2007). Developmental changes in error monitoring: an event-related potential study. *Neuropsychologia*, *45*(8), 1649-1657.
- Woo, T. U., Pucak, M. L., Kye, C. H., Matus, C. V., & Lewis, D. A. (1997). Peripubertal refinement of the intrinsic and associational circuitry in monkey prefrontal cortex. *Neuroscience*, *80*(4), 1149-1158.
- Woolrich, M. W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., et al. (2009). Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*, *45*(1 Suppl), S173-186.
- Yeung, N., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (2004). The neural basis of error detection: conflict monitoring and the error-related negativity. *Psychological Review*, *111*(4), 931-959.

Østby, Y., Tamnes, C. K., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Due-Tønnessen, P., & Walhovd, K. B. (2009). Heterogeneity in subcortical brain development: A structural magnetic resonance imaging study of brain maturation from 8 to 30 years. *Journal of Neuroscience*, 29(38), 11772-11782.

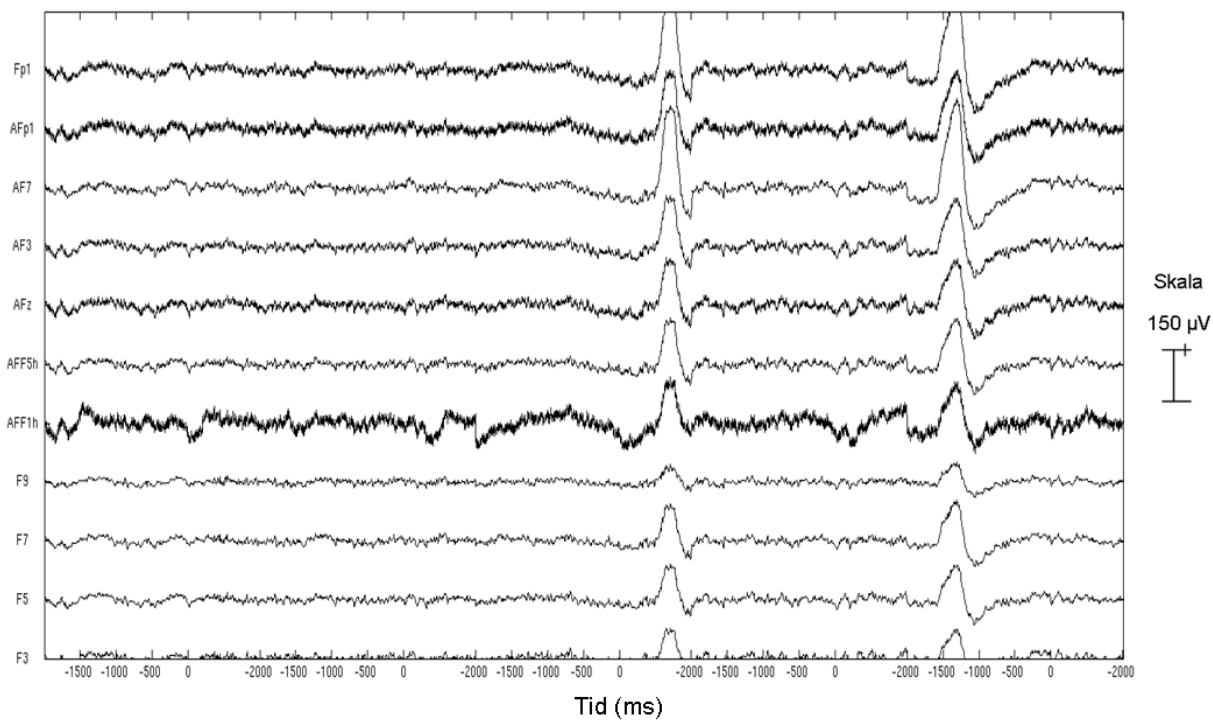
## Appendiks A



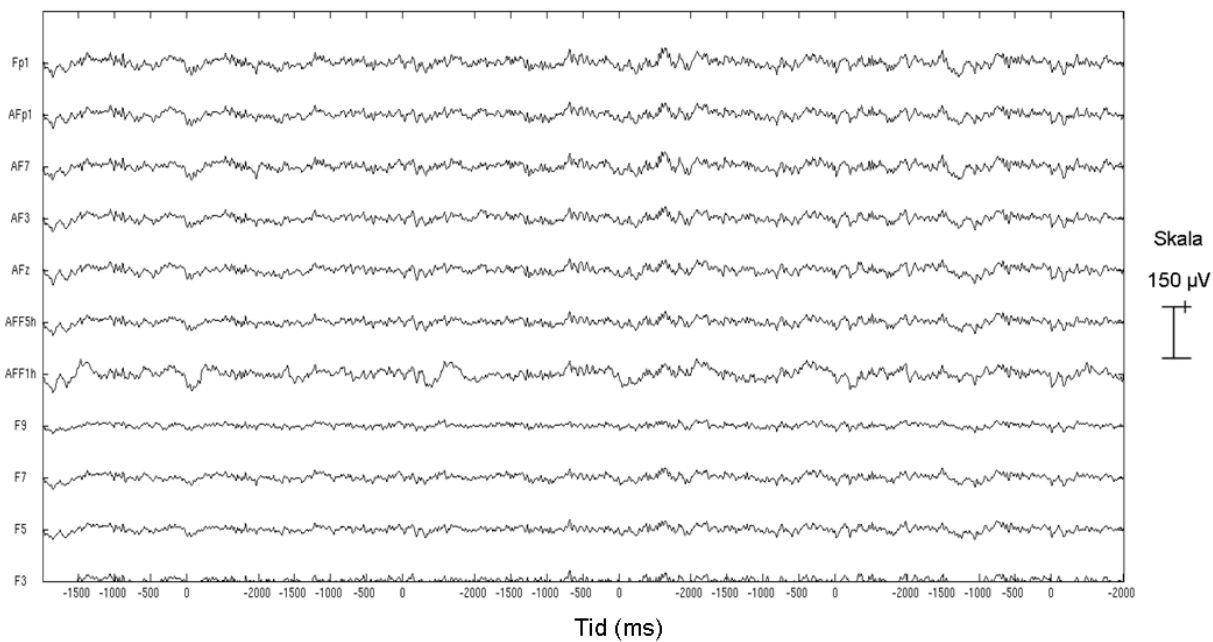
**Figur 1.** *A)* IC mal for vertikale øyebevegelser. *B)* IC mal for horisontale øyebevegelser. *C)* Øverst et utsnitt av EEG- aktivitet som illustrerer vertikale øyebevegelser (mal A). Nederst et utsnitt av EEG-aktivitet som illustrerer laterale øyebevegelser (mal B).

## Appendiks B

A.



B.



**Figur 2.** Et utsnitt av EEG- aktivitet før og etter øyeblunkartefakter ble fjernet med Corrmapp. *A)* før øyeblunkartefakter ble fjernet. *B)* etter øyeblunkartefakter ble fjernet.

## Appendiks C

**Tabell 1.**

Pearsons korrelasjoner mellom kortikal tykkelse og FA

Kortikal tykkelse	FA			
	Isthmus cingulate	Posterior cingulate	Caudal ant. cingulate	Rostral ant. cingulate
<i>Venstre hemisfære</i>				
Isthmus cingulate	-.20	.00	-.28	-.01
Posterior cingulate	-.14	-.13	-.19	.11
Caudal ant. Cingulate	-.25	-.10	-.22	.02
Rostral ant. Cingulate	-.22	-.02	-.11	.18
<i>Høyre hemisfære</i>				
Isthmus cingulate	-.14	-.25	-.16	.04
Posterior cingulate	.00	-.21	-.11	-.04
Caudal ant. Cingulate	-.21	-.18	-.31	-.11
Rostral ant. Cingulate	-.08	-.20	-.13	-.10

Korrelasjonene i ROIene mellom kortikal tykkelse og FA ble undersøkt for å sjekke om forholdet kan forklares av en uavhengig tredje variabel.