

Le cerveau adolescent « à risque »: Nouvelles recherches et leurs implications.

JEAN-LUC MARTINOT*, MARIE-LAURE PAILLÈRE, ALICE V CHAVANNE, ERIC ARTIGES

INSERM U1299 « Trajectoires développementales et psychiatrie : mesures et modélisations » ; Centre Borelli -UMR 9010- DER mathématiques, École Normale Supérieure Paris-Saclay, Gif sur Yvette. (auteur correspondant)*

Introduction : quelques verrous scientifiques

Le développement du cerveau pendant l'adolescence a été considéré comme un facteur de vulnérabilité aux troubles émotionnels. Mais les mécanismes neuroscientifiques qui sous-tendent cette association demeurent insuffisamment décrits pour au moins quatre raisons. D'abord, l'association entre les troubles de la régulation émotionnelle et la structure ou le fonctionnement du cerveau adolescent a souvent été étudiée sans tenir compte des modèles de développement du cerveau, selon le sexe et l'âge. Deuxièmement, l'accent mis sur des régions cérébrales d'intérêt pour reproduire les résultats antérieurs a conduit à une focalisation sur le système limbique et ses régions régulatrices. Cependant, cette focalisation sur les effets localisés néglige les différences interindividuelles de l'organisation structurelle ou fonctionnelle du cerveau. Troisièmement, la variabilité des résultats rapportés dans la littérature, même lorsqu'il s'agit de tester les associations entre le même trouble affectif et la même mesure cérébrale, a empêché d'établir des mécanismes neurobiologiques robustes. L'une des raisons de cette variabilité tient à la prédominance des études conçues pour tester les différences en termes de moyennes de groupe, groupes souvent composés d'un faible nombre d'individus. Enfin, la rareté des études longitudinales prenant en compte le développement cérébral dans le temps a empêché de découvrir des signes neurobiologiques précurseurs de troubles émotionnels, et de déterminer si ces marqueurs de vulnérabilité sont stables.

Cet article souligne des recherches abordant ces limites dans le contexte de symptômes psychiatriques sub-syndromiques, potentiellement accessibles à des interventions préventives.

Paradoxalement, les différences de développement cérébral entre les sexes demeurent du domaine de la recherche.

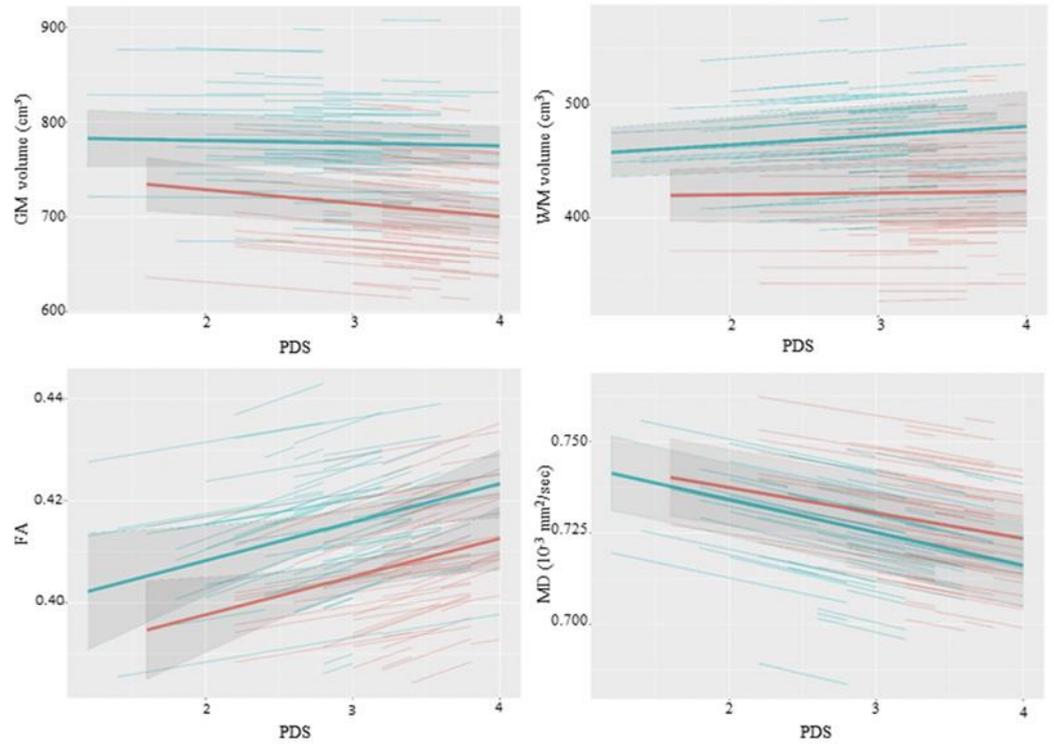
L'adolescence se caractérise par des changements pubertaires et le passage du cerveau immature de l'enfant au cerveau mature de l'adulte. Des différences sexuelles apparaissent tant au niveau du corps, des comportements, des interactions sociales, des fonctions cognitives, que du cerveau. Les changements pubertaires peuvent entraîner une vulnérabilité psychologique, comme par exemple une image corporelle médiocre, favorisant les troubles émotionnels. L'émotivité négative chez les jeunes adolescents prédit des difficultés d'adaptation au début de l'âge adulte. À l'inverse, les traits de personnalité positifs chez les enfants tels que la sociabilité, l'optimisme, l'empathie, la confiance en soi, sont de bons prédicteurs d'une réussite scolaire et de bons rapports sociaux (1). Cependant, l'effet du sexe sur la régulation émotionnelle positive dans ses rapports avec le développement cérébral demeure une voie de recherche chez les adolescents.

Les interactions entre les effets du sexe, les changements de volumes cérébraux, et les traits émotionnels positifs ont été récemment caractérisés entre 14 et 16 ans chez les adolescents de la population générale dans la cohorte européenne IMAGEN¹ (2). Dans cette cohorte

¹ (<https://imagen-project.org>). Le projet a été mis en œuvre à partir de 2008 grâce au soutien de la Communauté Européenne. Le consortium international IMAGEN nous associe aujourd'hui encore avec des

laboratoires de tout premier plan en Europe, au Canada et aux USA, pour la détermination des risques psychologiques, cérébraux, et génétiques de troubles du comportement à l'adolescence

Figure 1 : Effet longitudinal de la puberté (PDS = stades de Tanner) sur les volumes globaux de matière grise et de substance blanche, et sur les indices globaux d'anisotropie et de la diffusivité des faisceaux de substance blanche. Les filles sont en rouge et les garçons en bleu ; les lignes fines représentent les scores individuels ; les lignes épaisses représentent les estimations du modèle linéaire à effets mixtes. L'interaction sexe-PDS n'est significative ($p=0,05$) que pour les volumes de matière grise et de substance blanche; PDS : Puberty Developmental Scale ; GM : Matière grise ; WM : Matière blanche ; FA : Anisotropie fractionnelle ; MD : Diffusivité moyenne. D'après (2)



d'adolescents européens, la maturation du cerveau des garçons était plus tardive que celle des filles selon leurs IRMs. Nous avons estimé des trajectoires de maturation en fonction du dimorphisme sexuel (Figures 1 et 2). Ces trajectoires différentielles analysées en collaboration avec l'équipe INRIA Asclepios de Sophia-Antipolis ont permis d'estimer une avance de maturation de 5-6 mois chez les filles dans le cortex préfrontal, soit *plus d'une moitié d'année scolaire*. Les changements limbiques – c'est-à-dire les changements de volume du complexe amygdalo-hippocampique entre 14 et 16 ans – jouaient un rôle dans

l'augmentation des traits de personnalité positive chez les garçons et leur diminution chez les filles. Autrement dit, entre 14 et 16 ans, l'estime des garçons en eux-mêmes s'accroissait alors que celle des filles diminuait ; et la maturation du système limbique contribuait partiellement à ce changement. Ainsi, les jeunes filles apparaissent plus sensibles aux troubles émotionnels en raison de moindres traits de personnalité positifs et d'une maturation plus rapide et précoce des régions limbiques au cours de l'adolescence. Il s'agit d'un effet modulateur (et non causal) des mesures du volume du complexe

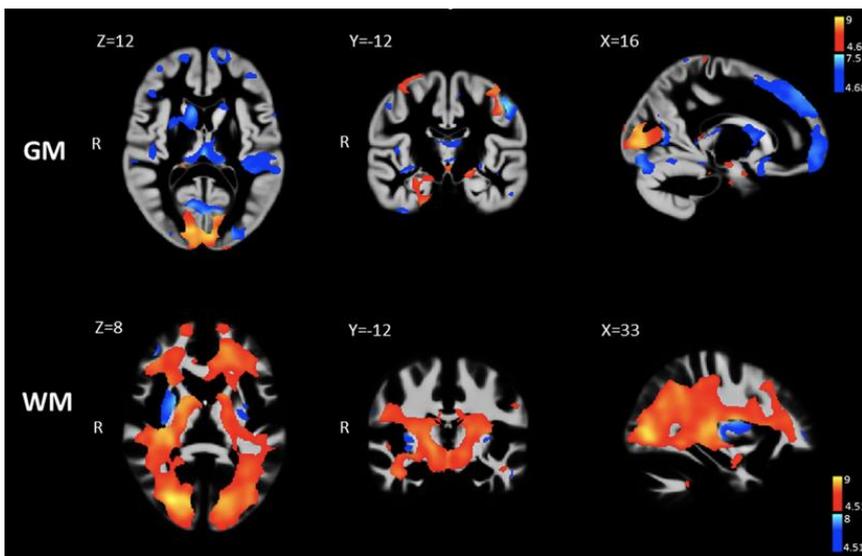


Figure 2 : Différences physiologiques du développement cérébral entre filles et garçons. Changements de volumes analysés voxel par voxel entre 14 et 16 ans. Interaction entre puberté, matière grise (GM en haut) et substance blanche (WM en bas). Coupes axiales, coronales, et sagittales (de gauche à droite) montrant les changements régionaux sur un « template » de la matière grise à l'adolescence. Les diminutions plus marquées chez les filles que chez les garçons sont en bleu ; et les augmentations plus marquées chez les garçons que chez les filles sont en rouge-jaune. Les échelles de couleur représentent les valeurs t ($p < 0,05$ corrigé par la méthode FWE). R : droite. D'après (2).

(<https://fr.imagen-europe.com>). Au décours du financement européen pour l'évaluation initiale nous avons obtenu des aides de plusieurs Fondations (Fondation de France, Fondation pour la Recherche Médicale, Fédération pour la Recherche sur le Cerveau), de la MILDECA et de l'Agence Nationale de la Recherche ; ainsi, les adolescents devenus jeunes adultes ont été évalués pour la 5ème fois

en 2023. Près de 2000 participants ont été évalués et suivis de 14 ans à 28 ans. Les parents des adolescents ont également été évalués. Nous accédons aux données du consortium pour contribuer à leur contrôle de qualité, et les analyser.

amygdalo-hippocampique : l'amoinissement des traits émotionnels positifs pourrait relever d'interactions entre le développement de régions limbiques et des aspects sociaux (par ex : (non)reconnaissance par les pairs, biais liés au genre, etc), et pas nécessairement de facteurs biologiques propres du sujet. Néanmoins, ce résultat est compatible avec l'incidence plus forte des troubles affectifs chez les jeunes filles, classique dans les études épidémiologiques. Cette caractéristique développementale d'une partie du système limbique pourrait aussi contribuer à une vulnérabilité aux troubles affectifs au début de l'âge adulte.

Les précurseurs des troubles affectifs à l'adolescence.

La prévention des troubles de la régulation émotionnelle à l'adolescence implique de mieux caractériser les sujets à risque. C'est pourquoi nous avons étudié longitudinalement les difficultés de régulation émotionnelle à l'adolescence, qui font souvent craindre le début d'un trouble de l'humeur conduisant à un diagnostic psychiatrique durant la vie adulte. Chez les adolescents sans diagnostic de trouble psychiatrique à 14 ans, nous avons observé qu'une hypoactivation du striatum ventral précédait un état sub-dépressif ou une dépression majeure à l'âge de 16 ans (3). Les adolescents de 14 ans sub-bipolaires (c'est-à-dire ayant des signes d'instabilité émotionnelle comme une humeur trop expansive ou irritable, associée à une logorrhée, et à une réduction du sommeil), dénotant un risque élevé de développer ultérieurement un trouble bipolaire ou un trouble anxieux, avaient un retard de maturation de la substance blanche mesurée par l'imagerie de diffusion (DTI) (4 figure 3).

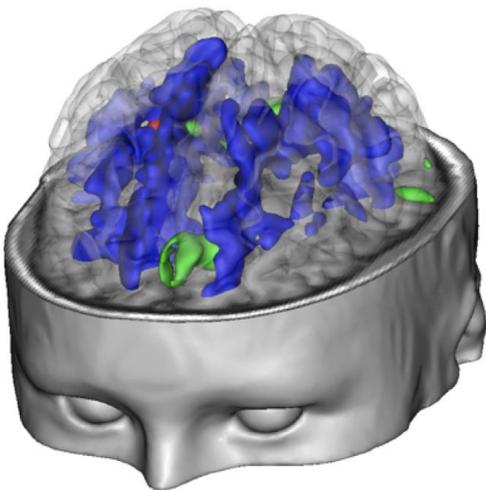


Figure 3 : Symptômes sub-bipolaires et structure du cerveau à 14 ans. En bleu : diminution de l'anisotropie du signal de substance blanche chez les adolescents sub-bipolaires vs contrôles ; en vert : diminution du signal de matière grise ; d'après (4).

La transition vers un épisode dépressif majeur.

Les adolescents de 14 ans sub-déprimés (c'est-à-dire n'ayant que quelques symptômes dépressifs isolés, des scores élevés du sentiment de détresse, de sensibilité à l'anxiété, d'impulsivité, et d'antécédents d'événements de vie négatifs, selon leurs questionnaires de personnalité) avaient déjà des volumes de matière grise diminués dans les cortex cingulaire antérieur et préfrontal ventro-médian, ainsi que dans le striatum (5, figure 4). Le cortex cingulaire est intéressant ici, car son association avec la dépression majeure est déjà décrite chez l'adulte et il est impliqué dans la réponse au traitement des troubles affectifs.

L'intégrité des faisceaux de substance blanche (mesurée par DTI) servant ces régions était altérée chez ces adolescents de 14 ans sub-dépressifs (6). Ces modifications médiaient un risque important d'aggravation vers une dépression majeure 2 ans plus tard (Figure 4).

Ces résultats ont fait l'objet d'un éditorial (J American Academy of Child and Adolescent Psychiatry en 2015) soulignant la perspective de prédictors de l'évolution chez l'adolescent. Afin de classifier les images du cerveau des adolescents de 14 ans, nous avons appliqué une méthode d'apprentissage-machine supervisée (machine-learning) : la prédiction individuelle de la transition vers un état dépressif majeur dans les années suivantes impliquait les mesures en DTI des faisceaux de matière blanche servant le cingulum antérieur (6) ; figure 4)

L'anxiété future des adolescents : prédictors individuels de troubles anxieux.

L'angoisse est une caractéristique commune à tous les troubles anxieux, troubles psychiatriques les plus répandus à l'adolescence. Certains, comme le trouble panique ou l'anxiété généralisée, ont tendance à apparaître un peu plus tard dans la vie, ou à se consolider au début de l'âge adulte. Par conséquent, la détection des individus à risque élevé de développer une anxiété clinique est cruciale. Les 2000 adolescents et adolescentes européens âgés de 14 ans au moment de leur inclusion dans la cohorte IMAGEN ont rempli des questionnaires en ligne renseignant sur leur état de santé psychologique à 14, 18 et 23 ans. Le suivi dans le temps a permis de mesurer l'évolution du diagnostic d'anxiété.

Une étude d'apprentissage statistique poussée s'appuyant sur un algorithme d'intelligence artificielle nous a permis de déterminer à l'échelle des individus (7), si certaines des réponses formulées à 14 ans avaient une incidence sur le diagnostic de troubles anxieux à l'âge adulte (18-23 ans). Trois grands prédictors, ou signes avant-coureurs, dont la présence à l'adolescence augmente le risque individuel de troubles anxieux à l'âge

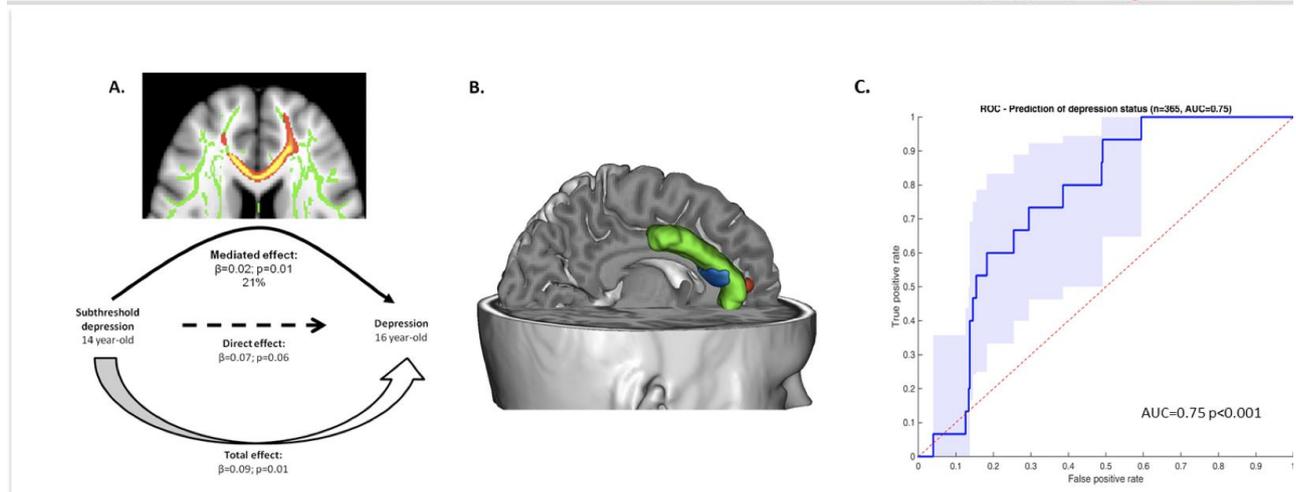
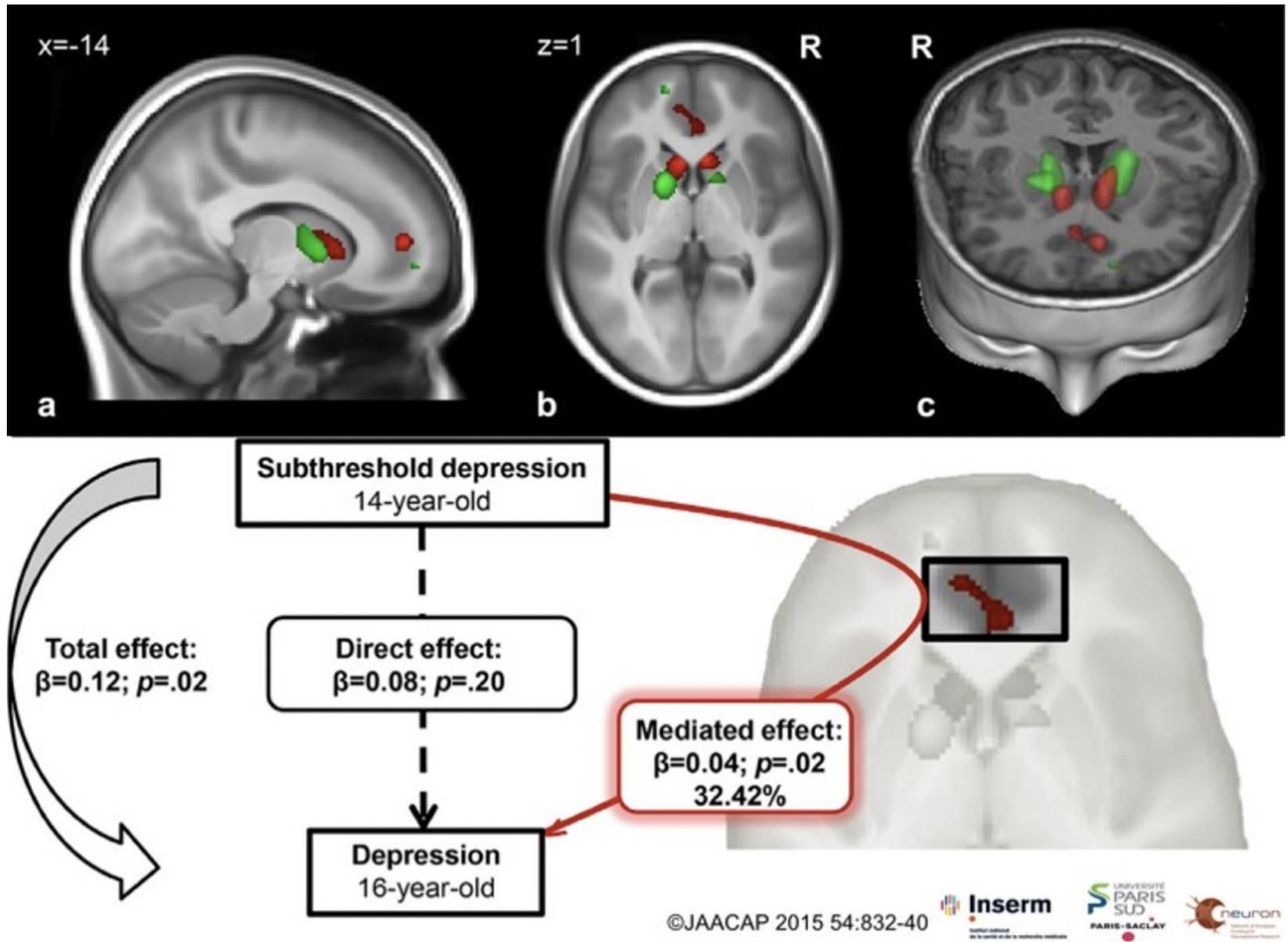


Figure 4: Transition vers un épisode dépressif majeur dans la cohorte IMAGEN.

En haut : Volumétrie régionale. Régions ayant un volume de matière grise (rouge) et un volume de matière blanche (vert) plus faibles chez 119 adolescents sub-dépressifs par rapport à 461 témoins de la base de données IMAGEN. Comparaison voxel à voxels à $p < 0,05$ (FWE corrigé pour l'ensemble du cerveau). Les résultats sont superposés à une IRM pondérée en T1 d'un modèle de cerveau adolescent. **a** : coupe sagittale; **b** : coupe transversale; **c** : représentation tridimensionnelle; R : droite. D'après (5).

Au centre : Analyse de médiation causale. Médiation du volume de matière grise du cortex préfrontal médian sur la relation entre la sub-dépression à l'âge de 14 ans et un épisode dépressif majeur à l'âge de 16 ans chez les filles. D'après (5).

En bas : Microstructure de la substance blanche, imagerie du tenseur de diffusion. **A**. Régions présentant une anisotropie fractionnelle plus faible chez 96 adolescents sub-déprimés par rapport à 336 témoins. Médiation des valeurs de l'anisotropie fractionnelle dans les faisceaux s'étendant du corps calleux au cortex cingulaire antérieur sur la relation entre la sub-dépression à l'âge de 14 ans et la dépression à 16 ans ; analyse de médiation causale. **B**. Représentation tridimensionnelle (<http://brainvisa.info>) des résultats de la médiation projetés sur une IRM pondérée en T1 d'un cerveau d'adolescent de la base de données IMAGEN ; vert : cortex cingulaire antérieur, bleu : tractographie de diffusion probabiliste de la matière blanche allant du corps calleux au cortex cingulaire antérieur, rouge : matière grise du cortex préfrontal médian, dont l'hypo-volumétrie médiait la relation entre la sub-dépression à l'âge de 14 ans et la dépression à 16 ans. D'après (5). **C**. Courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) illustrant la prédiction individuelle du diagnostic de dépression à l'âge de 16 ans à partir des valeurs d'anisotropie fractionnelle dans les faisceaux s'étendant du corps calleux au cortex cingulaire antérieur à l'âge de 14 ans. Échantillon de l'étude $n=365$ adolescents ; AUC : l'aire sous la courbe peut varier entre 0 et 1 ; un classificateur non informatif donnerait 0,5. D'après (6).

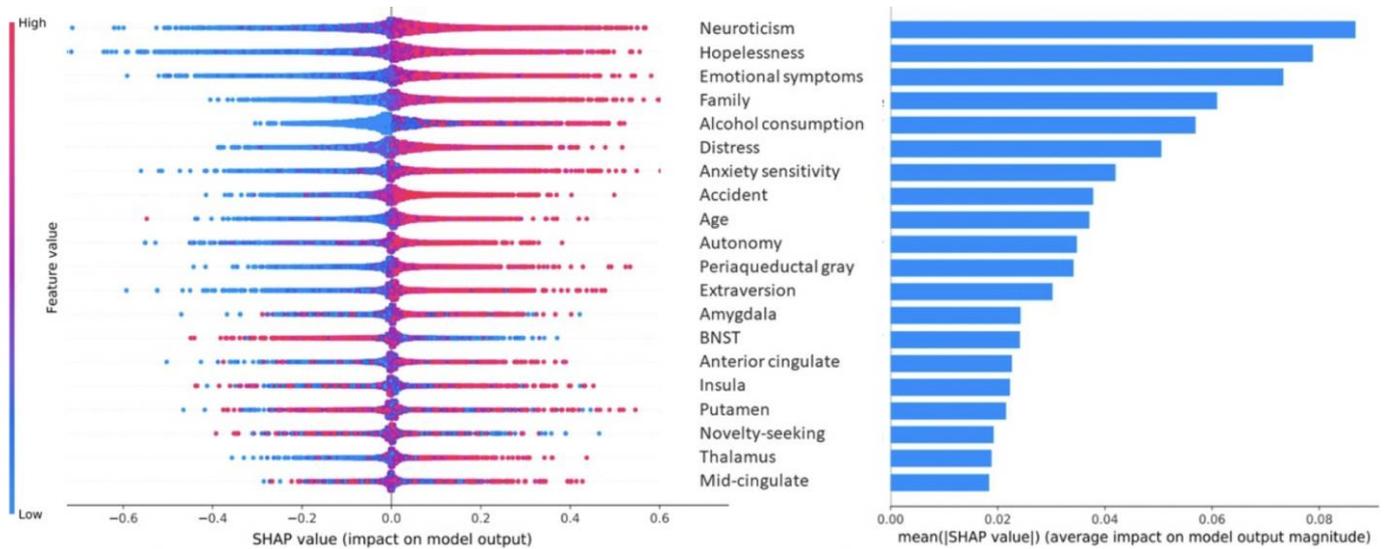


Figure 5 : Caractéristiques à 14 ans hiérarchisées par intelligence artificielle pour la prédiction individuelle d'un diagnostic de trouble anxieux futur vers 18 - 23 ans (N=156) par rapport aux contrôles sains (N=424). A droite : les 20 caractéristiques contribuant le plus à la prédiction individuelle de futurs troubles anxieux sont représentées. A gauche : chaque point représente un individu dans une itération donnée. Les valeurs de Shapley positives indiquent la contribution d'une caractéristique en faveur de la prédiction de l'anxiété future, les valeurs négatives sont en faveur de la prédiction de la classe « contrôle sain ». L'échelle de couleur à gauche représente la distribution des valeurs de chaque caractéristique. Par exemple les valeurs hautes (couleur rose) de neuroticisme contribuent à la prédiction de l'anxiété future (valeurs de Shapley positives sur l'axe des abscisses). BNST : noyau du lit de la stria terminalis (d'après 7)

adulte (Figure 5) ont été mis en évidence. Ce sont le neuroticisme (tendance à ressentir des émotions négatives), le désespoir, et des symptômes émotionnels. En outre, la prédiction d'un diagnostic de Trouble Anxieux Généralisé, reposait également sur les caractéristiques régionales de la substance grise. Ce diagnostic est associé à un risque accru de dépression majeure.

Influences environnementales et transition dépressive à l'adolescence.

En complément de prédicteurs, nous avons étudié deux influences environnementales sur la (dé)régulation émotionnelle des adolescents : les habitudes de sommeil, et les maltraitances.

Décalage des habitudes de sommeil des adolescents et médiation des problèmes anxio-dépressifs.

Les liens entre les changements des habitudes de sommeil à l'adolescence, le développement de la substance grise et de la substance blanche du cerveau, et les symptômes dits « internalisés » (liés à des sentiments de tristesse, une faible estime de soi, une inhibition, et des peurs) -prémises des troubles anxieux ou dépressifs- sont mal connus à l'adolescence. Nous avons montré que le décalage des *habitudes de sommeil* entre les week-ends et la semaine était associé aux diminutions du volume des régions préfrontale médiane et cingulaire antérieure (8), et à la dégradation des performances scolaires dans la cohorte d'adolescents

français de 14 ans. Ces diminutions volumétriques étaient encore détectées chez les mêmes adolescents à 16 ans.

Nous avons ensuite mesuré les habitudes de sommeil et les *problèmes d'intériorisation* (p.ex : tristesse, anxiété) à un intervalle de 5 années, par des questionnaires d'auto-évaluation chez des adolescents franciliens suivis de 14 à 19 ans (N=111). La *micro-structure* de la *substance blanche* a été mesurée par imagerie du tenseur de diffusion (DTI). Entre 14 et 19 ans, les augmentations du *temps passé au lit* les week-ends, et les augmentations du *changement de temps au lit entre la semaine et les week-ends*, étaient associées à des changements de micro-structure dans plusieurs faisceaux de substance blanche. La relation entre l'augmentation du temps au lit le week-end et la diminution des problèmes d'intériorisation était médiée par le changement de microstructure du faisceau longitudinal supérieur ; ce faisceau relie des cortex associatifs qui se développent au cours de l'adolescence (9). Les adolescents « insomniaques » ont un *tempérament nocturne dont le chronotype peut être mesuré par des questionnaires* (chronotype : insomnie vespérale). Leur chronotype était corrélé avec le changement de matière grise dans le cortex préfrontal médian; l'apparition de symptômes dépressifs était reliée à cette modification chez les porteurs d'allèles val/val sur le gène de la COMT (Catéchol O-Méthyl Transférase). Des études précédentes ont montré que les porteurs COMT Val/Val avaient une diminution du signal dopaminergique. Le tempérament nocturne dénoterait un schéma

développemental de vulnérabilité à la dépression chez ces adolescents (10).

En somme, un sommeil insuffisant et/ou décalé chez adolescents péri-pubertaires peut avoir des effets néfastes à long terme sur le développement cérébral et sur l'apparition de symptômes préfigurant les troubles anxieux ou dépressifs. Toutefois, chez les grands adolescents, une durée de sommeil plus longue le week-end pourrait être une réaction naturelle ayant un effet protecteur contre ce phénomène (Figure 6).

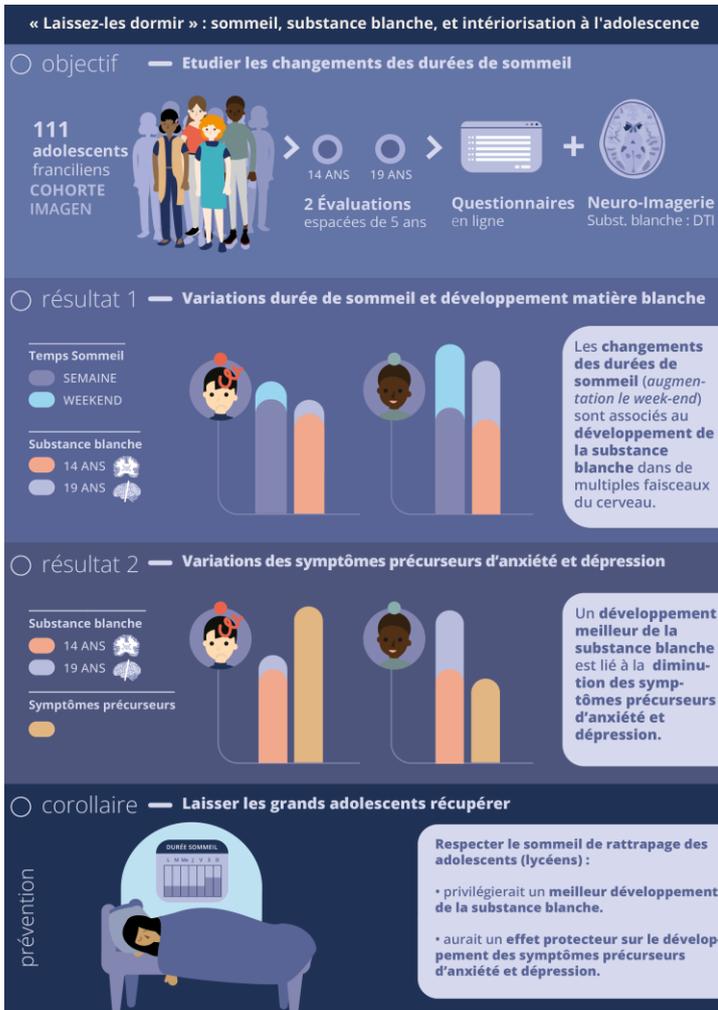


Figure 6 : Exemple d'illustration des résultats sur le sommeil des adolescents (9) pour un communiqué de presse destiné aux médias et au grand public. Copyright : JL Martinot, & centre Borelli, ENS Paris-Saclay.

Les cicatrices cérébrales des maltraitances

Les maltraitances sont de puissants facteurs de risque de troubles psychiatriques. Les effets à long terme de ces « adversités » sur sa structure, et l'hétérogénéité individuelle de leur lien avec le comportement, ne sont pas élucidés. Nos partenaires du consortium IMAGEN ont appliqué une approche d'apprentissage machine à trois cohortes de jeunes adultes pour chercher la stabilité des altérations cérébrales relatives aux adversités (11). D'abord, des modèles de développement de la structure du cerveau basés sur le type d'adversité ont été estimés

dans une cohorte longitudinale de participants ayant été stressés ou maltraités dans leur période périnatale ou leur petite enfance (n = 169). L'effet des scores de maltraitance précoces sur l'expansion ou la contraction volumétrique des régions cérébrales lors de la normalisation des images IRM (i.e. recalage sur un cerveau moyenné) a été évaluée chez des jeunes de 25 ans. Des changements ont été détectés selon le type d'adversité: les modifications cérébrales limbiques étaient différentes selon que les stresseurs étaient péri-nataux ou plus tardifs (c'est-à-dire psycho-sociaux et familiaux). Puis, cette « signature » cérébrale d'exposition à l'adversité a été retrouvée à l'âge de 33 ans (n = 114), et aussi dans un échantillon indépendant à 22 ans (IMAGEN, n = 115).

Enfin, au niveau individuel, des réductions de volume plus importantes par rapport au modèle normatif estimé d'après 19759 individus étaient prédictives d'une anxiété future. Ainsi, l'étude révèle une « trace » cérébrale de l'adversité infantile qui persiste à l'âge adulte, stable une période de 8 ans. Elle souligne l'importance de prédictions au niveau individuel plutôt qu'au niveau du groupe pour expliquer la psychopathologie émergente.

Conclusion : implications pour la prévention en santé publique

La physiologie et les stades du développement cérébral pourraient être mieux pris en compte en Santé Publique.

Les facteurs de vulnérabilité émotionnelle sont par nature corrélés; par ex. un individu qui grandit dans un environnement défavorable est plus susceptible de rencontrer maltraitances et événements stressants au cours de sa vie, qui auront des interactions avec le développement cérébral. Les maltraitances et stress vont avoir des conséquences sur le développement cérébral ; et les phases du développement cérébral modèleraient la sensibilité aux maltraitances et aux stress. Par conséquent, en particulier à l'âge adulte, les études évaluant l'effet d'un seul facteur de vulnérabilité émotionnelle sont difficiles à interpréter, car toute différence cérébrale peut refléter des stressors multiples ayant des effets neuraux potentiellement distincts.

Ces recherches sur la régulation émotionnelle du cerveau adolescent ont été mises en exergue par l'Agence Nationale de la Recherche en 2018, et nous avons communiqué nos résultats au ministère de la santé. Ces informations ont contribué à abaisser l'âge de protection à l'adolescence dans une loi adoptée par le parlement français

(<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037284450>), la loi de protection contre les violences sexuelles,

avec des conséquences en Santé Publique (<https://www.haut-conseil-egalite.gouv.fr/violences-faites-aux-femmes/actualites/article/l-importance-d-un-seuil-d-age-dans-le-code-penal-pour-mieux-protoger-les>).

Nos résultats sur les prédicteurs de troubles anxieux ont été signalés par le Haut Conseil pour la Santé Publique dans sa Stratégie Nationale de Santé pour 2023-2033 (Rapport mars 2023) pour illustrer le potentiel de l'intelligence artificielle pour « accompagner les professionnels de santé et les individus dans d'autres secteurs que le Soin ».

Un corollaire logique des études sur les habitudes de sommeil serait de favoriser des rythmes de sommeil réguliers chez les jeunes adolescents au collège. Toutefois, chez les grands adolescents au lycée et chez les jeunes adultes, il importe de respecter le sommeil de rattrapage. Cette information sur les habitudes de sommeil à l'adolescence a été largement relayée dans des médias français et européens, à des fins de prévention et de psycho-éducation (Figure 6).

Nos études sur les symptômes précliniques, sur la transition vers les troubles anxieux ou dépressifs, ont démontré des particularités cérébrales *précédant* la constitution de troubles psychiatriques caractérisés: elles contribuent à rationaliser les perspectives de prévention ciblée chez des adolescents à risque. Ces particularités mettent en jeu les systèmes de régulation des émotions pendant le développement cérébral adolescent. Elles ont des correspondances avec des questionnaires dont les items suggèrent des indicateurs de vulnérabilité précoces de troubles psychiatriques. Ainsi, de nouveaux indicateurs précoces dérivés de questionnaires faciles à administrer, explorant les émotions, des symptômes et des traits affectifs, le sommeil, des adversités et stress précoces, la puberté, seraient utiles pour détecter des signes avant-coureurs, et améliorer les programmes de prévention.

Dans cette perspective, nous avons coordonné un consortium international, comportant l'étude d'une intervention chez des adolescents à haut-risque en Roumanie (projet JTC2018 Era-Net NEURON ADO Re).

Des enfants avaient été placés en institution ou dans des familles d'accueil pendant leur première enfance à la suite de maltraitances. Devenus adolescents, ils ont été évalués avec des questionnaires évoqués plus haut, pour dépister des problèmes « internalisés ». Ceux qui avaient des scores élevés ont été inclus dans un programme de prévention ciblée, avec des résultats préliminaires encourageants (rapport ERANET Neuron 2023, article en préparation).

En définitive, les études sur le développement du cerveau adolescent ont déjà des implications pour la Santé Publique. De nouveaux prédicteurs de (dé)régulation émotionnelle à l'adolescence ont récemment été individualisés. Une prédiction fine du *type* de trouble affectif implique des informations demeurant du domaine de la recherche physiopathologique, qui bénéficiera des modèles et méthodes neuroscientifiques. Ces informations seront cruciales pour développer des programmes de prévention innovants pour les adolescents les plus vulnérables.

jean-luc.martinot@inserm.fr

jean-luc.martinot@ens-paris-saclay.fr

ml.paillere@aphp.fr

alice.v.chavanne@gmail.com

eric.artiges@inserm.fr

Références

- (1) Shiner RL, et al. (2002). *Pers Soc Psychol* 83(5):1165-77.
- (2) Frere PB, et al. (2020). *Neuroimage* 15;210:116441.
- (3) Stringaris A, et al. (2015). *Am J Psychiatry*. 172(12):1215-23.
- (4) Paillère-Martinot ML, et al. (2014). *Mol Psychiatry*. 19(4):462-70.
- (5) Vulser H, et al. (2015). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 54(10):832-40.
- (6) Vulser H, et al. (2018). *Am J Psychiatry*. 175(12):1255-1264
- (7) Chavanne A, et al. (2023). *Molecular Psychiatry* 28(2):639-646.
- (8) Urrila AS, et al. (2017). *Sci Rep*. 9;7:41678.
- (9) Guldner S, et al. (2023). *Dev Cogn Neurosci*. 59:101193.
- (10) Vulser H, et al. (2023). *J Am Acad Child* 62(1):48-58.
- (11) Holz NE, et al. (2023). *Nat Neurosci* 26(9):1603-1612