



Contextualizing adolescent structural brain development: Environmental determinants and mental health outcomes

Lia Ferschmann, Marieke G. N. Bos, Megan M. Herting, Kathryn L. Mills e Christian K. Tamnes

Contextualizando o desenvolvimento estrutural do cérebro adolescente: Determinantes ambientais e resultados de saúde mental

Elsevier | 2021

<https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2021.09.014>

TRADUÇÃO LIVRE FRANCIELE MAFTUM

Abstrato

Os padrões de nível de grupo espaço-temporal do desenvolvimento macroestrutural do cérebro são relativamente bem documentados. A pesquisa atual enfatiza a variabilidade individual no desenvolvimento do cérebro, incluindo suas causas e consequências. Embora fatores genéticos e eventos pré-natais e perinatais desempenhem papéis críticos, agora são feitas chamadas para também estudar o desenvolvimento do cérebro em interação transacional com os diferentes aspectos do ambiente físico e social de um indivíduo. Tal foco é altamente relevante para a pesquisa sobre a adolescência, um período que envolve uma multiplicidade de mudanças contextuais paralelas ao refinamento contínuo de complexos sistemas neurais cognitivos e afetivos. Aqui, discutimos associações entre aspectos selecionados do ambiente físico e social de um indivíduo e o desenvolvimento estrutural do cérebro do adolescente e possíveis vínculos com a saúde mental. Também tocamos em considerações metodológicas para pesquisas futuras.

Palavras-chave: Desenvolvimento estrutural cerebral, Adolescência, Diferenças individuais, Fatores ambientais, Saúde mental.

Introdução

Desde os estudos quantitativos pioneiros de ressonância magnética estrutural na década de 1990 até o trabalho longitudinal e em larga escala mais recente, nosso conhecimento de como o cérebro humano continua a se desenvolver na adolescência aumentou gradualmente. Esse progresso foi impulsionado por melhorias na aquisição e análise de imagens e pela curiosidade e engenhosidade dos pesquisadores que fazem novas perguntas e aplicam novas abordagens. Agora temos modelos detalhados dos padrões espaço-temporais em nível de grupo de mudanças típicas na estrutura do cérebro desde a infância até a idade adulta.





Por meio da colaboração em vários locais, incluindo conjuntos de dados longitudinais de diferentes países, nossa pesquisa mostrou padrões consistentes de desenvolvimento estrutural do cérebro. Na segunda década de vida, esses padrões de desenvolvimento são caracterizados por uma diminuição constante do volume da substância cinzenta cortical e um aumento desacelerado do volume da substância branca. O contribuinte dominante para as reduções do volume cortical adolescente é o afinamento generalizado, que é mais pronunciado no lobo parietal, em vez das diminuições comparativamente menores na área de superfície. Os volumes de substância cinzenta subcortical, em contraste, mostram padrões de desenvolvimento menos consistentes em estruturas, amostras e sexo. Estudos usando dados longitudinais e abordagens de modelagem que vão além dos padrões de nível de grupo e investigam a heterogeneidade do desenvolvimento estrutural do cérebro na adolescência têm sido necessários, e trabalhos recentes começaram a caracterizar como a substancial variabilidade interindividual no desenvolvimento estrutural do cérebro adolescente muda ao longo do tempo. Aqui, argumentamos que o que agora é adicionalmente necessário é contextualizar as diferenças individuais no desenvolvimento do cérebro dentro de uma ciência do desenvolvimento mais ampla que enfatize a interconexão do indivíduo e seu ambiente. Neste artigo, nos concentramos nas seguintes questões: quais fatores externos moldam o desenvolvimento do cérebro de um indivíduo? e como o desdobramento dinâmico das diferenças individuais no desenvolvimento do cérebro se relaciona com o bem-estar atual dos adolescentes e os padrões de saúde mental ao longo da vida?

A busca por fatores ambientais influentes deve considerar o fato de que estudos de gêmeos e famílias estabeleceram que a estrutura do cérebro é altamente hereditária. Uma recente meta-análise de associação de todo o genoma descobriu que variantes genéticas comuns explicavam 34% da variação na área de superfície cortical e 26% na espessura cortical. Os autores também sugerem que a área de superfície é influenciada por variantes que alteram a atividade reguladora do gene nas células progenitoras neurais no desenvolvimento fetal, enquanto a espessura é influenciada por elementos reguladores ativos que podem refletir processos observados posteriormente durante o desenvolvimento; mielinização; poda; e ramificação. Conforme documentado para a cognição, as influências genéticas e ambientais na estrutura do cérebro provavelmente interagem por meio de processos transacionais de diferentes maneiras no tempo e no espaço, veja a Figura 1. Novos modelos teóricos sugerem caminhos nos quais o ambiente pode alterar o neurodesenvolvimento. Por exemplo, um modelo recente de Tooley et al propõe que fatores ambientais podem afetar o ritmo de maturação cerebral, ou seja, com fatores contextuais negativos (particularmente quando esses fatores são duradouros) resultando em desenvolvimento cerebral acelerado, plasticidade reduzida e, subsequentemente, redes corticais menos eficientes.

Observamos que, embora muitos estudos recentes tenham examinado associações entre aspectos de desigualdade socioeconômica e estruturas e funções do cérebro infantil, estudos geneticamente informados envolvendo modelagem causal são necessários para determinar a importância relativa da causalidade social e da seleção social. Além disso, estudos longitudinais de fatores proximais no ambiente físico e social são necessários para identificar os mecanismos específicos envolvidos.

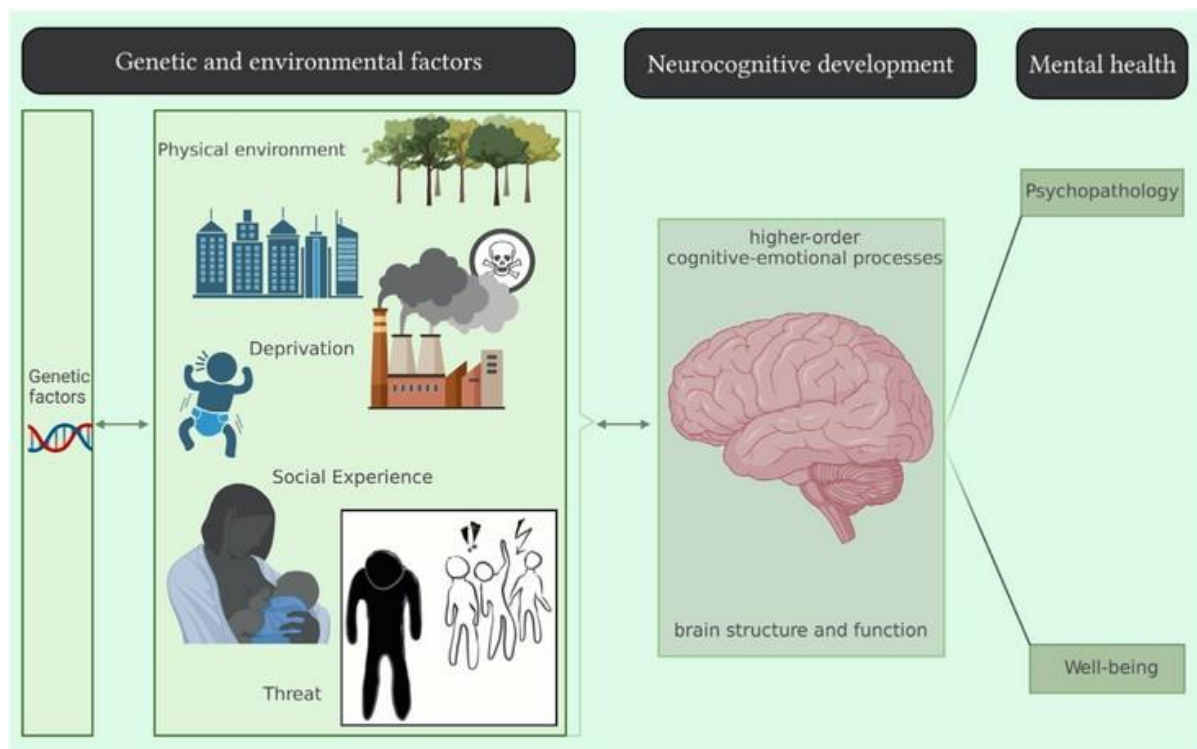




Assim, embora seja necessária cautela na interpretação da literatura existente, acreditamos que a identificação de efeitos ambientais modificáveis que afetam o neurodesenvolvimento em crianças e adolescentes é um esforço importante porque a aplicação prática desse conhecimento pode se traduzir em melhorias duradouras na saúde mental. Nos parágrafos a seguir, discutiremos como aspectos do ambiente físico e social de um indivíduo estão relacionados ao desenvolvimento estrutural do cérebro, bem como possíveis vínculos com a saúde mental. Questões metodológicas selecionadas e direções futuras serão discutidas ao longo do texto.

Efeitos do ambiente físico

Embora os genes, juntamente com as influências e processos pré-natais, preparem o cenário para a estrutura cerebral de uma criança individual, os fatores ambientais pós-natais também podem afetar os aspectos da morfometria cerebral e o padrão de desenvolvimento estrutural do cérebro. O contexto do desenvolvimento da criança inclui tanto o ambiente físico quanto o social.



Influências genéticas e ambientais no desenvolvimento neurocognitivo e caminhos para a saúde mental. Um cérebro em desenvolvimento conceituado na interação transacional dinâmica com os diferentes aspectos do ambiente físico e social de um indivíduo. Essas associações podem ter um impacto duradouro na saúde mental e no bem-estar.





Esforços recentes têm mostrado que contextos locais podem influenciar a saúde e o bem-estar dos indivíduos. No entanto, o papel do ambiente físico, ou "lugar", tem sido indiscutivelmente pouco estudado em psicologia e neurociência. Mais da metade da população mundial vive em cidades, que são compostas por diversos bairros e comunidades. Enquanto os ambientes urbanos podem fornecer acesso a importantes recursos médicos, culturais e institucionais, as condições de vida nas áreas urbanas variam de acordo com estratos sociais, raça e etnia. Estudos recentes sugerem que as características da vizinhança da criança também são importantes para o neurodesenvolvimento. Bairros caracterizados por pobreza e desemprego têm sido associados a pior desempenho neurocognitivo e estrutura cerebral menor em crianças nos Estados Unidos, mesmo depois de contabilizar a posição socioeconômica da família. Curiosamente, o que mais importava eram as diferenças locais em desvantagem de bairro dentro de cada cidade, e não como as cidades diferiam em desvantagem de bairro umas das outras, sugerindo um papel importante da pobreza relativa.

Embora estudos indiquem que é importante considerar o contexto local em relação ao desenvolvimento do cérebro e à saúde mental, ainda permanecem questões sobre os mecanismos subjacentes à importância dos bairros. Por exemplo, bairros desfavorecidos podem ter falta de oportunidades sociais e educacionais, acesso a serviços de saúde de qualidade, alimentos nutritivos, parques e instalações recreativas, além de resultar em maior exposição a poluentes, toxinas ambientais ou estressores sociais. Descobertas recentes sugerem que esses fatores em si, incluindo poluição do ar, espaços verdes e poluição sonora, estão ligados ao desenvolvimento do cérebro e à saúde mental em crianças e adolescentes. Dado que muitos desses fatores ambientais urbanos são comuns, mas também podem ser reduzidos ou mitigados, essa área emergente de pesquisa pode ter o potencial de impactar as regulamentações ambientais e as políticas públicas para melhorar o neurodesenvolvimento de cada criança e a saúde a longo prazo.

Grandes estudos são necessários para avaliar os efeitos de longo prazo do ambiente local e as disparidades locais nos resultados do neurodesenvolvimento e para determinar se os efeitos do desenvolvimento variam por sexo, nível socioeconômico familiar e/ou fatores genéticos com achados generalizáveis. Para abordar essas questões sobre como nosso ambiente físico afeta a saúde do cérebro humano, precisamos de esforços multicoorte em larga escala, como o novo grupo de trabalho do Meio Ambiente dentro do consórcio ENIGMA aprimorando genética de neuroimagem através de meta-análise. O ambiente ENIGMA se concentra em informações ambientais georreferenciadas com base no endereço residencial de um indivíduo para começar a avaliar como o ambiente local pode influenciar a estrutura e o funcionamento do cérebro ao longo da vida. As 44 coortes participantes abrangem 21 países, com mais de 43.000 participantes, fornecem ao ambiente ENIGMA um alcance incomparável da diversidade geográfica e sociodemográfica para examinar a potencial heterogeneidade no contexto local sobre a saúde do cérebro em todo o mundo de maneira robusta e rigorosa. Dado que o contexto ambiental local em cidades urbanas e comunidades locais pode ser modificado, mais estudos individuais ou baseados em consórcio com o objetivo de elucidar o que um lugar saudável significa para o desenvolvimento do cérebro, têm o potencial de identificar intervenções comportamentais e políticas evitáveis e modificáveis que podem ajudar a garantir todas as crianças atingem seu potencial máximo.





Efeitos das experiências sociais

Mudanças de desenvolvimento na estrutura do cérebro humano também devem ser consideradas em conjunto com fatores ambientais sociais. Isso pode ser especialmente crucial não apenas no período de apego na infância, mas também durante o período adolescente de reorientação social. Descobriu-se que contextos sociais que variam de influências imediatas, como o ambiente de cuidado, a contextos mais amplos, como status socioeconômico, estão relacionados à estrutura do cérebro na adolescência. No entanto, existem poucas investigações longitudinais que caracterizam como os fatores contextuais sociais se relacionam com os padrões de desenvolvimento estrutural do cérebro. Destacamos alguns abaixo, bem como abordagens para abordar questões-chave sobre como o ambiente social molda o desenvolvimento do cérebro na adolescência.

Estudos de contextos sociais amplos, como a pobreza, mostraram que o ritmo do desenvolvimento inicial do cérebro difere entre crianças que vivem em contextos de poucos e muitos recursos. Influências sociais mais próximas, como a experiência de ambientes adversos de cuidados iniciais, demonstraram recentemente estar relacionadas aos padrões de desenvolvimento do volume da amígdala na infância e adolescência. O desenvolvimento estrutural das regiões corticais envolvidas na mentalização varia entre os adolescentes que experimentam diferentes níveis de qualidade em amizades íntimas. As mudanças observadas no desenvolvimento estrutural do cérebro durante a adolescência refletem a contínua plasticidade cerebral desse período e as oportunidades em termos de ajuste fino adaptativo do sistema do organismo. Embora existam investigações emergentes sobre como as experiências sociais se relacionam com o desenvolvimento do cérebro, o trabalho futuro se beneficiaria de testar como o tempo dessas experiências se relaciona com as diferenças nos padrões de desenvolvimento do cérebro.

Um fator de contexto social pouco estudado na neurociência cognitiva do desenvolvimento é a experiência do racismo. Raça e etnia moldam a experiência social de crianças e adolescentes com o mundo. Metanálises recentes demonstraram que a discriminação racial/étnica está relacionada a resultados negativos em vários domínios do desenvolvimento, e esses efeitos são particularmente fortes na adolescência. Como a afiliação com alguns grupos raciais ou étnicos pode acarretar um risco de rejeição e marginalização social, levantamos a hipótese de que as experiências de discriminação podem representar uma forma de estresse social crônico que pode afetar o desenvolvimento cerebral do adolescente.

Com qualquer exame de como um fator particular se relaciona com as diferenças no desenvolvimento do cérebro, encorajamos os pesquisadores a evitar um modelo de déficit. Mesmo que o fator de contexto social seja, por definição, uma experiência negativa, isso não equivale necessariamente a um padrão mal-adaptativo de desenvolvimento cerebral. Quando possível, incluir um resultado funcional pode ajudar a separar os processos de desenvolvimento do cérebro que refletem adaptação positiva a contextos difíceis, daqueles que podem refletir mecanismos cerebrais que ligam experiências sociais negativas a resultados negativos.





Conectando influências ambientais, desenvolvimento estrutural do cérebro e saúde mental

Problemas de saúde mental muitas vezes começam durante a adolescência. Os problemas de saúde mental com início na adolescência preparam o terreno para a saúde mental e o bem-estar ao longo da vida e destacam a necessidade urgente de entender por que alguns adolescentes são mais vulneráveis a desenvolver problemas. O ponto central para entender o início e a manutenção dos problemas de saúde mental na adolescência e além é adotar uma perspectiva da neurociência ecológica. Vincular o impacto das influências ambientais físicas e sociais no desenvolvimento neurocognitivo e examinar como essa complexa interação contribui para o risco de resultados negativos de saúde mental pode nos fornecer insights sobre o equilíbrio entre bem-estar e mal-estar mental e facilitar programas otimizados de prevenção e intervenção .

O trabalho longitudinal concentrou-se na compreensão das relações entre o desenvolvimento da estrutura cerebral e o surgimento de sintomatologia específica, como depressão, comportamento agressivo ou sintomas psicóticos. Na mesma linha, estudos enfocando a distinção mais geral entre problemas de internalização e externalização mostram associações com trajetórias de desenvolvimento distintas de estruturas corticais e subcorticais. No entanto, as regiões cerebrais específicas envolvidas e a direção dos efeitos de desenvolvimento (ou seja, acelerados versus atenuados) diferem entre os estudos, e as regiões cerebrais sobrepostas também estão implicadas em diferentes problemas de saúde mental. Essas diferenças podem ser explicadas por diferenças nas características do tamanho da amostra ou diferenças metodológicas, como desenho do estudo ou modelagem estatística. Embora os padrões específicos ainda precisem ser estabelecidos, o tempo na maturação cerebral, seja acelerado ou atrasado, é considerado um fator de risco para resultados negativos de saúde mental.

Uma tarefa emocionante para pesquisas futuras é quantificar e descrever quais diferenças individuais no desenvolvimento estrutural do cérebro representam o desenvolvimento cerebral atípico e determinar a magnitude do impacto dos fatores ambientais no cérebro em desenvolvimento. É essencial avaliar o efeito observado de uma influência ambiental em relação à magnitude da mudança esperada, bem como o grau de variabilidade presente, em um determinado estágio de desenvolvimento. Outra abordagem promissora é identificar atipicidade individual usando modelagem normativa. Esta técnica estatística permite determinar heterogeneidade em, por exemplo, problemas de saúde mental, fornecendo mapeamentos entre medidas biológicas quantitativas (por exemplo, desenvolvimento cortical) e variáveis clinicamente relevantes. Isso permite identificar se um indivíduo pode ser visto como um caso extremo, comparando-o com toda a gama de variabilidade dentro de uma população com desenvolvimento típico. A modelagem normativa é uma abordagem de baixo para cima e, portanto, tem a oportunidade de identificar as variáveis que podem ser fundamentais para explicar os problemas de saúde mental, mas não tem a oportunidade de testar seu potencial mecanismo causal. Além desse método baseado em dados e big data, precisamos de pesquisas baseadas em hipóteses para testar empiricamente novas teorias sobre a complexa interação entre fatores ambientais, desenvolvimento do cérebro e risco de problemas de saúde mental.





Um desses exemplos de um modelo conceitual que propõe uma estrutura testável com base em uma perspectiva de neurociência ecológica tenta conceituar como os fatores ambientais estão associados a resultados negativos de saúde mental, levando em consideração a neurobiologia e os processos psicossociais. Mais especificamente, os autores argumentam que devemos adotar modelos analíticos complexos que levem em consideração os diferentes aspectos da pobreza, associações bidirecionais entre o comportamento autorregulatório e o cérebro, e ligações longitudinais com a psicopatologia. O trabalho futuro também precisa usar métodos que facilitem a inferência causal. A identificação de sequências causais originadas no ambiente físico e social de um indivíduo que afetam o neurodesenvolvimento e a psicopatologia posterior pode informar a formulação de políticas, porque muitas das condições ambientais sob as quais as crianças se desenvolvem são modificáveis. No entanto, as correlações genéticas ambientais representam um grande desafio nesses esforços. Como já afirmado, estudos geneticamente informados envolvendo modelagem causal, incluindo ir além dos estudos observacionais e usar estudos naturais e quase-experimentais, são necessários para determinar a importância relativa da causalidade social e da seleção social. Além disso, mais estudos de fatores proximais no ambiente físico e social são necessários para identificar os mecanismos específicos que ligam fatores contextuais amplos, desenvolvimento do cérebro do adolescente e saúde mental. Finalmente, um exame mais aprofundado do impacto de diferentes influências ambientais em função de quando ocorrem no desenvolvimento pode ser altamente informativo para os esforços de política e prevenção.

Conclusão

As últimas décadas de neuroimagem in vivo de amostras saudáveis em desenvolvimento nos forneceram conhecimento de como diferentes métricas estruturais do cérebro se desenvolvem em média em diferentes idades. Trabalhos recentes foram além do estudo das diferenças em nível de grupo e começaram a caracterizar as diferenças individuais no desenvolvimento do cérebro. Propomos que pesquisas futuras se concentrem em contextualizar essas diferenças individuais no desenvolvimento do cérebro em relação a fatores ambientais físicos e sociais e resultados de saúde mental. Os principais desafios de pesquisa para estudos futuros incluem a identificação de fatores ambientais com efeitos causais no neurodesenvolvimento, se e como o momento dessas influências é importante e distinguir quando tais mudanças neurocognitivas representam uma adaptação positiva a um ambiente difícil ou quando representam vulnerabilidade à psicopatologia.

Referências

- Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey B, Kozuch PL, et al.: Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. *Cerebr Cortex* 1996, 6(4):551 – 559.
- Jernigan TL, Tallal P: Late childhood changes in brain morphology observable with MRI. *Dev Med Child Neurol* 1990, 32(5):379 – 385.
- Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB: Brain development, gender and IQ in children: a volumetric imaging study. *Brain* 1996, 119(5):1763–1774.





- Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Jernigan TL, Toga AW: In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat Neurosci* 1999, 2(10):859-861.
- Ball G, Kelly CE, Beare R, Seal ML: Individual variation underlying brain age estimates in typical development. *Neuroimage* 2021, 235:118036.
- Dima D, Modabbernia A, Papachristou E, Doucet GE, Agartz I, ENIGMA.CONSORTIUM: Subcortical volumes across the lifespan: data from 18,605 healthy individuals aged 3-90 years. *Hum Brain Mapp* 2021.
- Nadig A, Seidlitz J, McDermott CL, Liu S, Bethlehem R, Moore TM, et al.: Morphological integration of the human brain across adolescence and adulthood. *Proc Natl Acad Sci Unit States Am* 2021, 118(14).
- Norbom LB, Rokicki J, van der Meer D, Alnæs D, Doan NT, Moberget T, et al.: Testing relationships between multimodal modes of brain structural variation and age, sex and polygenic scores for neuroticism in children and adolescents. *Transl Psychiatry* 2020, 10(1):1-10.
- Vidal-Pineiro D, Parker N, Shin J, French L, Grydeland H, Jackowski AP, et al.: Cellular correlates of cortical thinning throughout the lifespan. *Sci Rep* 2020, 10(1):1-14.
- Lebel C, Deoni S: The development of brain white matter microstructure. *Neuroimage* 2018, 182:207-218.
- Norbom LB, Ferschmann L, Parker N, Agartz I, Andreassen OA, * Paus T, et al.: New insights into the dynamic development of the cerebral cortex in childhood and adolescence: integrating macro- and microstructural MRI findings. *Prog Neurobiol* 2021, 204.
- Mills KL, Goddings A-L, Herting MM, Meuwese R, Blakemore S-J, Crone EA, et al.: Structural brain development between childhood and adulthood: convergence across four longitudinal samples. *Neuroimage* 2016, 141:273-281.
- Tamnes C, Herting M, Goddings A, Meuwese R, Blakemore S, Dahl R: Development of the cerebral cortex across adolescence: a multisample study of inter-related longitudinal changes in cortical volume, surface area, and thickness. *J Neurosci* 2017, 37:3402-3412.
- Herting MM, Johnson C, Mills KL, Vijayakumar N, Dennison M, Liu C, et al.: Development of subcortical volumes across adolescence in males and females: a multisample study of longitudinal changes. *Neuroimage* 2018, 172:194 - 205.
- Becht AI, Mills KL: Modeling individual differences in brain development. *Biol Psychiatr* 2020, 88:63-69.
- Foulkes L, Blakemore S-J: Studying individual differences in human adolescent brain development. *Nat Neurosci* 2018, 21(3):315 - 323.
- Mills KL, Siegmund KD, Tamnes CK, Ferschmann L, Bos MG, * Wierenga LM, et al.: Inter-individual variability in structural brain development from late childhood to young adulthood. *Neuroimage* 2021, 242.
- Sameroff A: A unified theory of development: a dialectic integration of nature and nurture. *Child Dev* 2010, 81(1):6-22.





- Strike LT, Hansell NK, Couvy-Duchesne B, Thompson PM, de Zubicaray GI, McMahon KL, et al.: Genetic complexity of cortical structure: differences in genetic and environmental factors influencing cortical surface area and thickness. *Cerebr Cortex* 2019, 29(3):952–962.
- Grasby K, Jahanshad N, Painter J, Colodro-Conde L, Bralten J, Hibar D, et al.: Enhancing Neuroimaging genetics through meta-analysis consortium (ENIGMA)—Genetics working group. The genetic architecture of the human. *Science* 2020, 367.
- Tucker-Drob EM, Briley DA, Harden KP: Genetic and environ- mental influences on cognition across development and context. *Curr Dir Psychol Sci* 2013, 22(5):349 – 355.
- Tooley UA, Bassett DS, Mackey AP: Environmental influences on the pace of brain development. *Nat Rev Neurosci* 2021: 1–13.
- Noble KG, Giebler MA: The neuroscience of socioeconomic inequality. *Curr Opin Behav Sci* 2020, 36:23–28.
- Walhovd KB, Fjell A, Wang Y, Amlien IK, Mowinckel AM, Lindenberger U, et al.: Education and income show hetero- geneous relationships to lifespan brain and cognitive differ- ences across European and US cohorts. *Cerebr Cortex* 2021: bhab248.
- Farah MJ: Socioeconomic status and the brain: prospects for neuroscience-informed policy. *Nat Rev Neurosci* 2018, 19(7): 428 – 438.
- Judd N, Sauce B, Wiedenhoeft J, Tromp J, Chaarani B, Schliep A, et al.: Cognitive and brain development is independently influenced by socioeconomic status and polygenic scores for educational attainment. *Proc Natl Acad Sci Unit States Am* 2020, 117(22):12411–12418.
- Modabbernia A, Reichenberg A, Ing A, Moser DA, Doucet GE, Artiges E, et al.: Linked patterns of biological and environ- mental covariation with brain structure in adolescence: a population-based longitudinal study. *Mol Psychiatr* 2020:1–14.
- Reuben A, Rutherford GW, James J, Razani N: Association of neighborhood parks with child health in the United States. *Prev Med* 2020, 141:106265.
- Evans GW: The physical context of child development. *Curr Dir Psychol Sci* 2021, 30(1):41–48.
- United Nations, D. o. E. a. S. A., Population Division: World ur- banization prospects: the 2018 revision. ST/ESA/SER.A/420. New York: United Nations; 2019.
- Ompad DC, Galea S, Caiaffa WT, Vlahov D: Social de- terminants of the health of urban populations: methodologic considerations. *J Urban Health* 2007, 84(1):42–53.
- Hackman DA, Cserbik D, Chen J-C, Berhane K, Minaravesh B, McConnell R, et al.: Association of local variation in neighborhood disadvantage in metropolitan areas with youth neurocognition and brain structure. *JAMA Pediat* 2021. e210426–e210426.
- Cserbik D, Chen J-C, McConnell R, Berhane K, Sowell ER, Schwartz J, et al.: Fine particulate matter exposure during childhood relates to hemispheric-specific differences in brain structure. *Environ Int* 2020, 143:105933.
- Beckwith T, Cecil K, Altaye M, Severs R, Wolfe C, Percy Z, et al.: Reduced gray matter volume and cortical thickness associ- ated with traffic-related air pollution in a longitudinally stud- ied pediatric cohort. *PLoS One* 2020, 15(1), e0228092.





- Pujol J, Martínez-Vilavella G, Macià D, Fenoll R, Alvarez-Pedrerol M, Rivas I, et al.: Traffic pollution exposure is associated with altered brain connectivity in school children. *Neuroimage* 2016, 129:175 - 184.
- Madzia J, Ryan P, Yolton K, Percy Z, Newman N, LeMasters G, et al.: Residential greenspace association with childhood behavioral outcomes. *J Pediatr* 2019, 207:233 - 240.
- Dadvand P, Pujol J, Macià D, Martínez-Vilavella G, Blanco-Hinojo L, Mortamais M, et al.: The association between lifelong greenspace exposure and 3-dimensional brain magnetic resonance imaging in Barcelona schoolchildren. *Environ Health Perspect* 2018, 126(2), 027012.
- Weyde KV, Krog NH, Oftedal B, Magnus P, Øverland S, Stansfeld S, et al.: Road traffic noise and children's inattention. *Environ Health* 2017, 16(1):1 - 14.
- Thompson PM, Jahanshad N, Ching CR, Salminen LE, Thomopoulos SI, Bright J, et al.: ENIGMA and global neuroscience: a decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Transl Psychiatry* 2020, 10(1):1 - 28.
- Hidalgo APC, Muetzel R, Luijk MP, Bakermans-Kranenburg MJ, El Marroun H, Vernooij MW, et al.: Observed infant-parent attachment and brain morphology in middle childhood-A population-based study. *Develop Cogn Neurosci* 2019, 40: 100724.
- Nelson EE, Leibenluft E, McClure EB, Pine DS: The social re-orientation of adolescence: a neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychol Med* 2005, 35(2):163 - 174.
- Whittle S, Simmons JG, Dennison M, Vijayakumar N, Schwartz O, Yap MB, et al.: Positive parenting predicts the development of adolescent brain structure: a longitudinal study. *Develop Cogn Neurosci* 2014, 8:7 - 17.
- King LS, Dennis EL, Humphreys KL, Thompson PM, Gotlib IH: Cross-sectional and longitudinal associations of family income-to-needs ratio with cortical and subcortical brain volume in adolescent boys and girls. *Develop Cogn Neurosci* 2020, 44:100796.
- Hanson JL, Hair N, Shen DG, Shi F, Gilmore JH, Wolfe BL, et al.: Family poverty affects the rate of human infant brain growth. *PLoS One* 2013, 8(12), e80954.
- VanTieghem M, Korom M, Flannery J, Choy T, Caldera C, Humphreys KL, et al.: Longitudinal changes in amygdala, hippocampus and cortisol development following early caregiving adversity. *Develop Cogn Neurosci* 2021, 48:100916.
- Becht AI, Wierenga LM, Mills KL, Meuwese R, van Duijvenvoorde A, Blakemore S-J, et al.: Beyond the average brain: individual differences in social brain development are associated with friendship quality. *Soc Cognit Affect Neurosci* 2021, 16(3):292-301.
- Fuhrmann D, Knoll LJ, Blakemore S-J: Adolescence as a sensitive period of brain development. *Trends Cognit Sci* 2015, 19(10):558 - 566.
- Roberts SO, Rizzo MT: The psychology of American racism. *Am Psychol* 2020, 76(3):475-487.
- Benner AD, Wang Y, Shen Y, Boyle AE, Polk R, Cheng Y-P: Racial/ethnic discrimination and well-being during adolescence: a meta-analytic review. *Am Psychol* 2018, 73(7):855.





Dalsgaard S, Thorsteinsson E, Trabjerg BB, Schullehner J, Plana- Ripoll O, Brikell I, et al.: Incidence rates and cumulative incidences of the full spectrum of diagnosed mental disorders in childhood and adolescence. *JAMA psychiatr* 2020, 77(2): 155 - 164.

Hyde LW, Gard AM, Tomlinson RC, Burt SA, Mitchell C, Monk CS: An ecological approach to understanding the developing brain: examples linking poverty, parenting, neighborhoods, and the brain. *Am Psychol* 2020, 75(9):1245.

Bos MG, Peters S, van de Kamp FC, Crone EA, Tamnes CK: Emerging depression in adolescence coincides with accelerated frontal cortical thinning. *JCPP (J Child Psychol Psychiatry)* 2018, 59(9):994 - 1002.

Whittle S, Lichter R, Dennison M, Vijayakumar N, Schwartz O, Byrne ML, et al.: Structural brain development and depression onset during adolescence: a prospective longitudinal study. *Am J Psychiatr* 2014, 171(5):564-571.

Bos MG, Wierenga LM, Blankenstein NE, Schreuders E, Tamnes CK, Crone EA: Longitudinal structural brain development and externalizing behavior in adolescence. *JCPP (J Child Psychol Psychiatry)* 2018, 59(10):1061 - 1072.

Mancini V, Sandini C, Padula MC, Zöller D, Schneider M, Schaer M, et al.: Positive psychotic symptoms are associated with divergent developmental trajectories of hippocampal volume during late adolescence in patients with 22q11DS. *Mol Psychiatr* 2020, 25(11):2844-2859.

Muetzel RL, Blanken LM, van der Ende J, El Marroun H, Shaw P, Sudre G, et al.: Tracking brain development and dimensional psychiatric symptoms in children: a longitudinal population-based neuroimaging study. *Am J Psychiatr* 2018, 175(1): 54-62.

Whittle S, Vijayakumar N, Simmons JG, Allen NB: Internalizing and externalizing symptoms are associated with different trajectories of cortical development during late childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 2020, 59(1): 177 - 185.

Paus T, Keshavan M, Giedd JN: Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 2008, 9(12):947-957.

Marquand AF, Mostafa Kia Seyed, Zabihi Mariam, Wolfers Thomas, Buitelaar Jan K, Beckmann Christian F: Conceptualizing mental disorders as deviations from normative functioning. *Mol Psychiatr* 2019, 24(10):1415-1424.

Palacios-Barrios EE, Hanson JL: Poverty and self-regulation: connecting psychosocial processes, neurobiology, and the risk for psychopathology. *Compr Psychiatr* 2019, 90:52-64.

