



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Bases neurales de la toma de decisiones



Y. Broche-Pérez^{a,*}, L.F. Herrera Jiménez^b y E. Omar-Martínez^c

^a Universidad Central «Marta Abreu» de Las Villas, Santa Clara, Cuba

^b Universidad Central «Marta Abreu» de Las Villas, Santa Clara, Cuba

^c Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba

Recibido el 1 de septiembre de 2014; aceptado el 5 de marzo de 2015

Accesible en línea el 11 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Toma de decisiones;
Bases neurales;
Corteza prefrontal;
Subcortex;
Amígdala;
Cerebelo

Resumen

Introducción: La toma de decisiones (TD) puede definirse como la selección de una alternativa dentro de un rango de opciones existentes, considerando los posibles resultados de las selecciones realizadas y sus consecuencias en el comportamiento presente y futuro. Tradicionalmente, se ha afirmado que desde el punto de vista anatómico la base neural fundamental de este proceso lo constituye la corteza prefrontal (CPF); sin embargo, nuevos estudios validan la hipótesis de la existencia una compleja red neural que incluyen estructuras tanto corticales como subcorticales.

Objetivo: La presente revisión tiene como objetivo resumir la evidencia sobre las bases anatómicas relacionadas con el proceso de toma de decisiones tomando en consideración la información disponible hasta la actualidad, que valida la existencia de una compleja red neural que sirve de soporte a este complejo proceso neuropsicológico.

Desarrollo: La evidencia contemporánea indica que dentro de las bases neurales de la TD se encuentran regiones de la CPF como la corteza orbitofrontal, dorsolateral y el giro cingulado anterior. Además, el proceso es asistido por regiones subcorticales, como la amígdala, el hipocampo y el cerebelo.

Conclusiones: Los resultados hasta el momento demuestran la importancia de las estructuras corticales y subcorticales en la toma de decisiones. Las bases neurales de la TD consisten en una compleja red neural con conexiones cortico-corticales y cortico-subcorticales, que incluyen tanto las subdivisiones de la CPF como las estructuras límbicas y el cerebelo.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yunierbp@uclv.edu.cu (Y. Broche-Pérez).

KEYWORDS

Decision making;
Neural basis;
Prefrontal cortex;
Subcortical
structures;
Amygdala;
Cerebellum

Neural substrates of decision-making**Abstract**

Introduction: Decision-making is the process of selecting a course of action from among 2 or more alternatives by considering the potential outcomes of selecting each option and estimating its consequences in the short, medium and long term. The prefrontal cortex (PFC) has traditionally been considered the key neural structure in decision-making process. However, new studies support the hypothesis that describes a complex neural network including both cortical and subcortical structures.

Objective: The aim of this review is to summarise evidence on the anatomical structures underlying the decision-making process, considering new findings that support the existence of a complex neural network that gives rise to this complex neuropsychological process.

Development: Current evidence shows that the cortical structures involved in decision-making include the orbitofrontal cortex (OFC), anterior cingulate cortex (ACC), and dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). This process is assisted by subcortical structures including the amygdala, thalamus, and cerebellum.

Conclusions: Findings to date show that both cortical and subcortical brain regions contribute to the decision-making process. The neural basis of decision-making is a complex neural network of cortico-cortical and cortico-subcortical connections which includes subareas of the PFC, limbic structures, and the cerebellum.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La toma de decisiones (TD) puede definirse como la selección de una alternativa dentro de un rango de opciones existentes, considerando los posibles resultados de las selecciones realizadas y sus consecuencias en el comportamiento presente y futuro¹. Cada año el 40% de todas las muertes a nivel global son a causa de déficit en la TD en los componentes básicos de la autorregulación². Este complejo proceso ha sido estudiado por diversas disciplinas científicas (psicología cognitiva, economía, ciencias de la computación y neuropsicología), tomando como referente variados modelos teóricos³⁻⁶. En este sentido, resulta de especial interés para los neurólogos y neuropsicólogos la hipótesis del marcador somático planteada por Damasio, la cual ofrece un referente teórico y metodológico al establecer las bases de la relación entre las estructuras corticales y subcorticales a la hora de decidir, así como las alteraciones relacionadas con ciertos daños cerebrales^{7,8}.

Desde un punto de vista anatómico, se ha considerado la corteza prefrontal (CPF) como la región cerebral de mayor importancia a la hora de delimitar las bases neurales subyacentes a este proceso. Estructuralmente, la CPF está compuesta por 3 subregiones cerebrales: la corteza orbitofrontal (COF), el córtex cingulado anterior (CCA) y la CPF dorsolateral (CPFDL), las que en estrecha relación con otras regiones, como el tálamo, la amígdala y los ganglios basales, garantizan un adecuado proceso de TD⁹. Estas estructuras se organizan en 3 circuitos fundamentales que guardan relación con la TD: 1) la COF y las conexiones límbicas, estrechamente relacionadas con las recompensas y las decisiones de base emocional; 2) la corteza dorsolateral del córtex prefrontal (CPFDL) especializada en la integración de múltiples

fuentes de información, y 3) la corteza cingulada anterior (CCA) implicada en el manejo de información conflictiva y el procesamiento del *feedback* asociado a las decisiones¹⁰. Además, el córtex prefrontal posee conexiones con otras regiones subcorticales que guardan relación con el funcionamiento de las estructuras mencionadas anteriormente¹¹.

El presente trabajo tiene como objetivo resumir las bases anatómicas relacionadas con el proceso de TD tomando en consideración la evidencia disponible hasta la actualidad, que valida la existencia de una compleja red neural que sirve de soporte a este complejo proceso psicológico.

Desarrollo**Corteza orbitofrontal y toma de decisiones**

La CPF es una región cerebral de gran importancia para la TD. Entre sus estructuras se encuentran el córtex orbitofrontal (COF), el giro cingulado anterior (CCA) y la CPFDL. El COF es una estructura importante para las decisiones relacionada con los incentivos positivos (ganancias), así como las situaciones emocionales asociadas a los resultados de las selecciones (*feedbacks*)¹¹. El COF posee conexiones con otras estructuras relacionadas con la TD (p. ej., la CPFDL y la CCA). Además, posee una elevada conectividad bidireccional con el córtex de asociación temporal, la amígdala y el hipocampo; ejerciendo una fuerte influencia en el procesamiento emocional¹².

Funcionalmente, la COF se organiza de forma que la porción medial se especializa en la decodificación las recompensas, mientras que las porciones laterales evalúan los

castigos¹³. En este sentido, las recompensas asociadas a reforzadores primarios (p. ej., el sabor) se decodifican en las regiones posteriores de la COF, mientras que los reforzadores secundarios más complejos (p. ej., el dinero), se decodifican en las regiones anteriores de esta estructura¹⁴. Usualmente, los pacientes con daño en la COF se caracterizan por presentar 2 tipos de déficit fundamentales. En primer lugar, estas personas muestran incapacidad para alterar sus decisiones en relación con una tarea, a pesar de la aparición de resultados desventajosos. En segundo lugar, el daño en la COF se relaciona con alteraciones en la empatía y la teoría de la mente⁹.

A nivel celular (en estudios con primates), se ha demostrado que, asociada a las recompensas, las neuronas de la COF muestran una activación elevada, particularmente cuando el primate anticipa elevadas recompensas en oposición a premios pequeños¹⁵. Por el contrario, la activación de esta región disminuye considerablemente cuando asociado a las decisiones se anticipan elevadas pérdidas (castigos). Este nivel de excitación-inhibición de las neuronas de la región orbitofrontal se encuentra modulado además por la presentación previa de los estímulos y la inmediatez de las recompensas asociados a los mismos¹⁶.

En el caso de los estudios realizados con humanos, las evidencias se sustentan en lo fundamental en el análisis de pacientes con daño frontal durante la ejecución de tareas cognitivas. En el caso de las investigaciones que han empleado el Iowa Gambling Task (IGT)¹⁷ y el Cambridge Gambling Task (CGT)¹⁸ se ha confirmado la presencia de dificultades para alterar el patrón de decisiones inicial sobre la base de las contingencias que aparecen durante el transcurso del proceso decisional. Este déficit en las decisiones de base emocional se asocia fundamentalmente a las fuertes conexiones existentes entre la COF, la ínsula y el sistema límbico en general (hipocampo, amígdala, etc.)¹⁹.

Corteza prefrontal dorsolateral y corteza cingulada anterior

Por otra parte, una TD óptima necesita de la participación de otras estructuras corticales de elevada especialización. Se hace referencia especialmente a la CPFDL y a la corteza cingulada anterior (CCA)²⁰. La CPFDL ocupa las regiones laterales y superiores de los lóbulos frontales y se organiza a través del eje dorso-ventral. La porción dorsal de la CPFDL se encarga de la monitorización de la memoria de trabajo y la región ventral de la recuperación de la información almacenada en las regiones posteriores de asociación cortical^{11,21}. De igual forma que la COF, la CPF ventromedial posee fuertes conexiones límbicas y cortico-corticales, especialmente a través de las regiones temporales, parietales y occipitales^{21,22}.

En el caso de la corteza cingulada anterior (CCA) ocupa la porción medial del córtex prefrontal. Esta región posee conexiones cortico-corticales con la COF y la CPFDL, así como proyecciones subcorticales hacia el núcleo acumbens. Ha quedado demostrado que la porción anterior de la CCA guarda relación directa con la depresión relacionándose con la TD con base emocional²³. El papel fundamental de la CCA en la TD se relaciona con la modulación de otras regiones prefrontales como la COF y la CPFDL. Esta función es

ejercida fundamentalmente a través del análisis de situaciones que resultan ambiguas o conflictivas²⁴. Además, la CCA participa en la optimización de las decisiones futuras sobre la base de las contingencias previas recibidas a lo largo del proceso de selección de opciones²⁵. Esta característica ha sido comprobada a través del uso de resonancia magnética funcional (fMRI) mostrando un aumento de la activación de la CCA en los periodos en los que se reducen las recompensas o cuando se incrementa la retroalimentación negativa asociada a selecciones incorrectas²⁶.

Tálamo y ganglios basales: implicaciones en la toma de decisiones

No obstante, el adecuado funcionamiento de las regiones prefrontales no depende únicamente de las estructuras frontales como la COF, la CPFDL y la CCA, sino que además requiere de las conexiones establecidas a través de la materia blanca y las estructuras subcorticales como el tálamo, los ganglios basales y el cerebelo, con las cuales la CPF está interconectada. Por esta razón, un daño en estas regiones puede alterar considerablemente el proceso de TD⁹. Es conocido que todas las regiones prefrontales involucradas en la TD envían proyecciones hacia el núcleo caudado y al putamen a través del fascículo subcalloso de Muratoff o de la cápsula externa^{27,28}. En respuesta a este proceso, los ganglios basales orientan la información hacia el tálamo, el cual envía estímulos de retroalimentación (*feedbacks*) hacia las regiones corticales originales²⁹.

Por otra parte, la COF y la CCA poseen proyecciones hacia el estriado ventral³⁰, por lo cual un daño en esta región provocaría dificultades en la TD adaptativa, ya que genera síntomas de desinhibición, disminución de respuestas asociadas a las recompensas y los comportamientos lábiles³¹. Como se explicó anteriormente, los ganglios basales orientan la información hacia el tálamo, el cual lo proyecta nuevamente hacia el neocórtex. El núcleo mediodorsal está recíprocamente conectado con la COF y la CPFDL, la amígdala y el córtex olfatorio³². Las lesiones de este núcleo talámico producen alteraciones en la TD puesto que provocan apatía, abulia y desinhibición³³.

Amígdala, cerebelo y toma de decisiones

La amígdala es otra región subcortical involucrada en la TD. Esta estructura del sistema límbico desempeña un papel fundamental en la decodificación emocional de los estímulos ambientales³⁴. La importancia de la amígdala en relación con el proceso de TD se debe en lo fundamental a su participación en los mecanismos de recompensa. Esta función es ejercida a través de su interacción con el estriado ventral facilitando las asociaciones estímulo-recompensa³⁵⁻³⁷.

Estudios metabólicos en los que se ha empleado tomografía por emisión de positrones (PET, en inglés) han reportado una considerable activación amigdalina en contextos que implican recompensas potenciales³⁸. Esto representa un importante elemento en los procesos de TD en los que se necesita continuamente realizar balances de ganancias y pérdidas para la selección de una opción sobre otra. Otros estudios que han empleado también han comprobado una importante activación de esta región en

contextos de recompensas probables³⁹. Sin embargo, esta activación parece estar referida más a la activación neural que provoca el estímulo (*arousal*) que al valor del mismo (valencia, por ejemplo, agradable/desagradable). A esta conclusión se ha arribado luego de comprobar los niveles de actividad registrados por la amígdala ante estímulos de recompensa vs. castigo, en los que no se mostraron diferencias en su actividad en relación con la valencia^{40,41}.

Este resultado, unido a la conocida peculiaridad de la amígdala de poseer un acelerado nivel de habituación frente a los estímulos⁴², permite comprender el papel que desempeña esta región frente a situaciones de decisión novedosas que requieren evaluaciones rápidas que garanticen respuestas adaptativas en breves periodos. Sin embargo, su función podría estar subordinada esencialmente a decisiones de fuerte contenido emocional con las cuales es sujeto decisor no posee familiaridad. Este argumento gana respaldo en estudios que han demostrado una hipoestimulación de esta estructura en tareas de TD que han empleado fMRI⁴³.

Otra región que ha demostrado desempeñar un papel importante en la TD es el cerebelo. La función del cerebelo ha sido tradicionalmente atribuida al desarrollo de la postura, el control motor y la coordinación. Sin embargo, un número importante de estudios realizados a partir de 1990 han demostrado que las funciones de esta estructura no se reducen a estos procesos⁴⁴. Por ejemplo, las áreas posteriores del cerebelo participan en funciones de alto nivel, como la memoria de trabajo, el procesamiento lingüístico, el análisis de la información espacial y la regulación emocional⁴⁵. El cerebelo constituye también un nodo integral en el circuito cortico-subcortical con las estructuras prefrontales, modulando su funcionamiento integral²⁸. Además desempeña un importante papel en el desarrollo de los procesos atencionales⁴⁶.

Un estudio reciente comparó el rendimiento en la TD en pacientes con daño cerebelar con 2 grupos adicionales, uno con daño frontal y otro de control. Los resultados mostraron que los pacientes con daño en el cerebelo mostraron un rendimiento más bajo en la TD en comparación con los controles, aunque superior si se comparaba con el grupo con daño frontal⁴⁴. Esta evidencia se suma a los datos obtenidos por otras investigaciones que han relacionado la TD con el funcionamiento del cerebelo⁴⁷. De acuerdo con estos resultados, el cerebelo pertenece a un grupo de regiones cerebrales que se activan tanto en la TD bajo incertidumbre, como en situaciones de certidumbre, desempeñando un papel fundamental en las representaciones internas de los eventos de incertidumbre, facilitando así las predicciones de las consecuencias futuras, así como de los procesos inductivos.

Es conocido que junto al córtex prefrontal derecho y los ganglios basales, el cerebelo está implicado en las representaciones internas de las distancias geográficas y de los eventos temporales^{48,49}. Por esta razón, si se encuentra dañada la capacidad para establecer conexiones temporales entre las acciones y sus consecuencias, también podrían mostrarse dificultades para aprender de las experiencias, dificultando el rendimiento en la TD al no poder identificar adecuadamente las decisiones ventajosas y desventajosas⁴⁴. La figura siguiente muestra las principales áreas implicadas en el proceso de TD y las interconexiones entre las regiones teniendo en cuenta los distintos circuitos abordados. Con

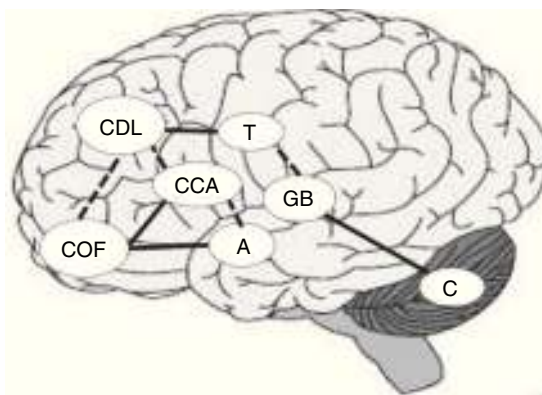


Figura 1 Áreas corticales involucradas en la toma de decisiones.

A: amígdala; C: cerebelo decisiones; CCA: corteza cingulada anterior; CDL: corteza prefrontal dorsolateral; COF: corteza prefrontal orbitofrontal; GB: ganglios basales; T: tálamo.

líneas continuas se muestran las regiones con mayor grado de conectividad y con líneas discontinuas aquellas que participan fundamentalmente en situaciones de incertidumbre (fig. 1).

Daño cerebral y toma de decisiones: disfunciones en patologías neurológicas

A través del estudio sistemático de pacientes con alteraciones neurológicas, se ha podido comprobar, en un número significativo de patologías, alteraciones en la TD. Especialmente, se han encontrado disfunciones decisionales en pacientes con daño cerebral traumático (DCT)^{50,51}, en la demencia frontotemporal (variante comportamental)⁵², en la enfermedad de Parkinson y en pacientes con dependencia de las drogas⁵³, pacientes con daño frontal y cerebral causado por accidentes cerebrovasculares⁴⁴ en pacientes autistas y en individuos con diagnóstico de esquizofrenia^{54,55}, en pacientes con hemorragia subaracnoideas⁵⁶ y también en el trastorno bipolar⁵⁷.

En el caso específico de la demencia frontotemporal, se ha comprobado que, unidas a los síntomas de desinhibición comportamental, las conductas perseverativas y la hiperoralidad²¹, también aparecen alteraciones en la TD morales a partir de la dificultad de estos pacientes para apreciar las consecuencias sociales de sus acciones⁵². Esta peculiaridad se debe fundamentalmente a que en esta patología, a pesar de encontrarse preservada la CPFDL, existe un marcado deterioro en la COF, la cual, como se ha abordado anteriormente, se encarga del procesamiento emocional de las situaciones de decisión y de la inhibición conductual⁹.

Por otra parte, los pacientes aquejados de DCT o quirúrgico también presentan marcadas alteraciones en la TD. En estos pacientes son frecuentes los traumatismos en las regiones temporales y también en la COF⁹, lo cual provoca usualmente daños en la materia blanca que provocan lesiones axonales difusas. En los pacientes con DCT, las alteraciones en la TD se expresan comportamentalmente a través de una marcada impulsividad y dificultades en la

planificación de acciones que se manifiesta a través de conductas agresivas⁵⁸.

Evaluación clínica de la toma de decisiones

En lo referente al diagnóstico, varias son las pruebas que pueden emplearse en la evaluación de la TD para la detección de alteraciones neurológicas y neuropsicológicas, tanto en pacientes con daño cerebral como también en personas aparentemente sanas. Dentro de las más empleadas se encuentran el Balloon Gambling Task⁵⁹, las tareas de probabilidad de selección de riesgos⁶⁰, así como el IGT y el Columbia Card Task⁶¹⁻⁶³. Igualmente, y teniendo en cuenta los objetivos de la evaluación, puede emplearse además el test de cartas de Wisconsin (WCST)⁶⁴⁻⁶⁷ y el Risky Choice Task⁶⁸.

Especialmente, se debe destacar el IGT, herramienta que ha demostrado una elevada sensibilidad para la detección de daños en las estructuras prefrontales y también en zonas subcorticales implicadas en la TD^{17,43}. A partir de su empleo, se han detectado dificultades decisionales en la esquizofrenia^{69,70}, el déficit de atención con hiperactividad⁷¹, alteraciones en el control de impulso con agresividad⁷² y la enfermedad de Huntington⁷³, entre otras muchas alteraciones. Como ventaja adicional, esta prueba cuenta con una versión especialmente diseñada para niños denominada Tarea del Burrito Hambriento (Hungry Donkey Task), con un principio de funcionamiento similar al IGT pero ajustada a las peculiaridades psicológicas y neuropsicológicas de los menores⁷⁴. Finalmente, el IGT se destaca por ser la prueba de evaluación de TD que mayor respaldo empírico ha recibido a través del uso de las neuroimágenes, herramientas neurofisiológicas y escalas comportamentales⁷⁵.

Conclusiones

La evidencia acumulada hasta el momento demuestra la importancia de las estructuras corticales y subcorticales en la TD. Las estructuras del neocórtex imprescindibles para el funcionamiento adaptativo de este proceso son la COF, el córtex cingulado anterior y la corteza prefrontal dorsolateral. En el caso de las regiones subcorticales de importancia para la TD se encuentran estriado ventral, los ganglios basales, la amígdala y el cerebelo. Desde un punto de vista funcional, se ha demostrado la existencia de un circuito característico en situaciones de decisión bajo incertidumbre. Las interconexiones detectadas implican al córtex prefrontal dorsolateral (relacionado con la memoria de trabajo), la ínsula y el córtex cingulado posterior (asociado a la representación de estados emocionales), el córtex prefrontal mesial orbitofrontal y ventromedial (en la integración de los procesos descritos anteriormente) y el estriado ventral y el córtex cingulado anterior (en la implementación de conductas de decisión propiamente dichas).

El daño en cualquier región de esta red neural limitaría la realización óptima de decisiones, dificultando la adaptación del organismo a su contexto cotidiano e impidiendo un funcionamiento saludable.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tversky A, Kahneman D. The Framing of decisions and the psychology of choice. *Science*. 1981;211:453–8.
2. Schroeder SA, Shattuck L. We can do better: Improving the health of the American people. *N Engl J Med*. 2007;357:1221–8.
3. Baron J. *Thinking and deciding*. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.
4. Kahneman D, Slovic P, Tversky A. *Judgment under uncertainty: Heuristics and biases*. Cambridge: Cambridge University Press; 1982.
5. Lipshitz R, Klein G, Orasanu J, Salas E. Taking stock of naturalistic decision making. *J Behav Dec Making*. 2001;14:331–52.
6. Wang Y, Patel S, Patel D. A layered reference model of the brain (LRMB). *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics (C)*. 2004;36:124–33.
7. Damasio AR. *Descartes's error: Emotion, reason and the human prefrontal cortex*. New York: Grosset/Putnam; 1994.
8. Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Phil Trans R Soc Lond*. 1996;351:1413–20.
9. Rosenbloom MH, Schmahmann JD, Price BH. The Functional Neuroanatomy of Decision-Making. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24:266–77.
10. Carmichael ST, Price JL. Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 1994;346:366–402.
11. Krawczyk DC. Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision-making. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26:631–64.
12. Barbas H. Flow of information for emotions through temporal and orbitofrontal pathways. *J Anat*. 2007;211:237–49.
13. O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*. 2001;4:95–102.
14. Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*. 2004;55:11–29.
15. Roesch MR, Olson CR. Neuronal activity in primate orbitofrontal cortex reflects the value of time. *J Neurophysiol*. 2005;94:2457–71.
16. Wallis JD. Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci*. 2007;30:31–56.
17. Bechara A, Damasio AR, Damasio H. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50:7–15.
18. Manes F, Sahakian B, Clark L. Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain*. 2002;125:624–39.
19. Adolphs R, Tranel D, Damasio AR. The human amygdala in social judgment. *Nature*. 1998;393:470–4.
20. Barbas H. Complementary roles of prefrontal cortical regions in cognition, memory, and emotion in primates. *Adv Neurol*. 2000;84:87–110.
21. Miller BL, Cummings JL. *The human frontal lobes*. 2nd ed New York: Guilford; 2007.
22. Pandya DN, Yeterian EH. Comparison of prefrontal architecture and connections. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996;351:1423–32.
23. Cella M, Dymond S, Cooper A. Impaired flexible decision-making in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2010;124:207–10.

24. Shima K, Tanji J. Role for cingulate motor area cells in involuntary movement selection based on reward. *Science*. 1998;282:1335–8.
25. Labudda K, Brand M, Mertens M. Alterations of decision-making and underlying neural correlates after resection of a medio-frontal cortical dysplasia: A single case study. *Neurocase*. 2010;16:59–73.
26. Ullsperger M, Cramon DY. Error monitoring using external feedback: specific roles of the habenular complex, the reward system, and the cingulate motor area revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 2003;23:4308–14.
27. Schmahmann JD, Pandya D. *Fiber Pathways of the Brain*. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2006.
28. Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS. Cerebral white matter: Neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1142:266–309.
29. Carmichael ST, Price JL. Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol*. 1995;363:615–41.
30. Yeterian EH, Pandya DN. Cortico striatal connections of the superior temporal region in rhesus monkeys. *J Comp Neurol*. 1998;339:384–402.
31. Barbas H. Specialized elements of orbitofrontal cortex in primates. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1121:10–32.
32. Goldman-Rakic PS, Porrino JL. The primate mediodorsal (MD) nucleus and its projection to the frontal lobe. *J Comp Neurol*. 1985;242:535–60.
33. Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology and prognosis. *Neurology*. 1988;38:837–48.
34. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology Reviews*. 2010;35:4–26.
35. Baxter MG, Murray EA. The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:563–73.
36. Murray EA. The amygdala, reward and emotion. *Trends Cogn Sci*. 2007;11:489–97.
37. Ramirez DR, Savage LM. Differential involvement of the basolateral amygdala, orbitofrontal cortex, and nucleus accumbens core in the acquisition and use of reward expectancies. *Behav Neurosci*. 2007;121:896–906.
38. Zald DH. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Rev*. 2003;41:88–123.
39. McClure SM, York MK, Montague PR. The neural substrates of reward processing in humans: The modern role of fMRI. *Neuroscientist*. 2004;10:260–8.
40. Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, et al. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci*. 2003;6:196–202.
41. Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T. Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron*. 2003;39:701–11.
42. Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, et al. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*. 1996;17:875–87.
43. Li X, Lu Z, D'Argebeau A, Ng M, Bechara A. The Iowa Gambling Task in fMRI Images. *Hum Brain Mapp*. 2010;31:410–23.
44. Cardoso CO, Branco LD, Cotrena C, Kristensen CH, Schneider-Bakos DDG, Fonseca RP. The impact of frontal and cerebellar lesions on decision making: evidence from the Iowa Gambling Task. *Front Neurosci*. 2014;8.
45. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. 2009;44:489–501.
46. Grimaldi G, Manto M. Topography of cerebellar deficits in humans. *Cerebellum*. 2012;11:336–51.
47. Blackwood N, Ffytche D, Simmons A, Bentall R, Murray R, Howard R. The cerebellum and decision making under uncertainty. *Cogn Brain Res*. 2004;20:46–53.
48. Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E. Toward a theory of episodic memory: The frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychol Bull*. 1997;121:351–4.
49. Picton TW, Stuss DT, Shallice T, Alexander MP, Gillingham S. Keeping time: effects of focal frontal lesion. *Neuropsychologia*. 2006;44:1195–209.
50. Bonatti E, Zamarian L, Wagner M, Benke T, Hollosi P, Strubelther W. Making decisions and advising decisions in traumatic brain injury. *Cogn Behav Neurol*. 2008;21:164–75.
51. Yasuno F, Matsuoka K, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Okada K. Decision making deficit of a patient with axonal damage after traumatic brain injury. *Brain Cogn*. 2014;84:63–8.
52. Mendez MF, Anderson E, Shapira JS. An investigation of moral judgement in frontotemporal dementia. *Cogn Behav Neurol*. 2005;18:193–7.
53. Bechara A, Damasio H. Decision-making and addiction (part I): Impaired activation of somatic states in substance dependent individual when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*. 2002;40:1675–89.
54. South M, Chamberlain PD, Wigham S, Newton T, LeCouteur A, McConachie H. Enhanced decision making and risk avoidance in high-functioning autism spectrum disorder. *Neuropsychology*. 2014;28:222–8.
55. Bellani M, Tomelleri L, Brambilla P. Emotion-based decision making in schizophrenia: evidence from the Iowa Gambling Task. *Epidemiol Psychiatr Soc*. 2009;18:104–6.
56. Escartin G, Junqué C, Juncadella M, Gabarrós A, de Miquel M, Rubio F. Decision-making impairment on the Iowa gambling task after endovascular coiling or neurosurgical clipping for ruptured anterior communicating artery aneurysm. *Neuropsychology*. 2012;26:172–80.
57. Powers RL, Russo M, Mahon K, Brand J, Braga RJ, Malhotra AK. Impulsivity in bipolar disorder: relationships with neurocognitive dysfunction use substance use history. *Bipolar Disord*. 2013;15:876–84.
58. Grafman J, Schwab K, Warden D. Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology*. 1996;46:1231–8.
59. Lejuez CW, Aklonis WM, Zvolensky MJ, Pedulla CM. Evaluation of the balloon analogue risk task (bart) as a predictor of adolescent real-world risk-taking behaviours. *J Adolesc*. 2003;26:475–9.
60. Ellis WFRC. Fuzzy-trace theory and framing effects in children's risky decision making. *Psychol Sci*. 1994;5:275–9.
61. Hooper CJ, Luciana M, Conklin HM, Yarger RS. Adolescents' performance on the Iowa Gambling Task: Implications for the development of decision making and ventromedial prefrontal cortex. *Developmental Psychology*. 2004;40:1148–58.
62. Overman WH, Frassrand K, Ansel S, Trawalter S, Bies B, Redmond A. Performance on the Iowa card task by adolescents and adults. *Neuropsychologia*. 2004;42:1838–51.
63. Sallum I, Mata F, Miranda DM, Malloy-Diniz LF. Staying and shifting patterns across IGT trials distinguish children with externalizing disorders from controls. *Front Psychol*. 2013;4.
64. Barceló F, Escera C, Corral MJ, Periáñez JA. Task switching and novelty processing activate a common neural network for cognitive control. *J Cogn Neurosci*. 2006;18:1734–48.
65. Barceló F, Knight RT. Both random and perseverative errors underlie WCST deficits in prefrontal patients. *Neuropsychologia*. 2002;40:349–56.
66. Lie CH, Specht K, Marshall JC, Fink GR. Using fMRI to decompose the neural processes underlying the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuroimage*. 2006;30:1038–49.
67. Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. Wisconsin Card Sorting revisited: Distinct neural circuits participating in

- different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 2001;21:7733–41.
68. Rogers RD, Tunbridge EM, Bhagwagar Z, Drevets WC, Sahakian BJ, Carter CS. Tryptophan depletion alters the decision-making of healthy volunteers through altered processing of reward cues. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:153–62.
 69. Sevy S, Hassoun Y, Bechara A, Yechiam E, Napolitano B, Burdick K, et al. Emotion-based decision-making in healthy subjects: short-term effects of reducing dopamine levels. *Psychopharmacology*. 2006;188:228–35.
 70. Yip SW, Sacco KA, George TP, Potenza MN. Risk/reward decision-making in schizophrenia: a preliminary examination of the influence of tobacco smoking and relationship to Wisconsin card sorting task performance. *Schizophr Res*. 2009;110:156–64.
 71. Malloy-Diniz L, Fuentes D, Borges-Leite W, Correa H, Bechara A. Impulsive behavior in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: Characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness. *J Int Neuropsych Soc*. 2007;13.
 72. Best M, Williams JM, Coccaro EF. Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:8448–53.
 73. Campbell MC, Stout JC, Finn PR. Reduced autonomic responsiveness to gambling task losses in Huntington's disease. *J Int Neuropsych Soc*. 2004;10:239–45.
 74. Crone EA, Bunge SA, Latenstein H, van der Molen MW. Characterization of children's decision making: sensitivity to punishment frequency, not task complexity. *Child Neuropsychol*. 2005;11:245–63.
 75. Dunn BD, Dalgleish T, Lawrence AD. The somatic marker hypothesis: A critical evaluation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30:239–71.