

Milkica M. Nešić
Univerzitet u Nišu
Medicinski fakultet, Niš

UDK 159.922.8:159.91;612.8

Jelena S. Kostić
Klinika zavoda za mentalno zdravlje, Niš

Vladimir D. Nešić
Univerzitet u Nišu

Filozofski fakultet, Niš

Svetlana J. Čičević
Univerzitet u Beogradu
Saobraćajni fakultet

NEUROBIOLOGIJA ADOLESCENCIJE

Sažetak: Adolescencija je razvojni period između detinjstva i odraslog životnog doba. Početak adolescencije se vezuje za početak puberteta, a završetak za postizanje psihološke i socijalne zrelosti, što podrazumeva prihvatanje socijalnih uloga odraslog. Period puberteta karakterišu brojne biološke promene, pre svega porast nivoa polnih hormona, pojava sekundarnih seksualnih karakteristika, povišen rast i promene u sastavu tela koje se uglavnom događaju od 10. do 17. godine kod devojčica, a od 12. do 18. godine kod dečaka. Adolescencija je takođe period u kome osobe pokazuju nova interesovanja i želje, potrebu za većom slobodom, nezavisnošću i odgovornošću, pa to podrazumeva da adolescent prolazi kroz različite kognitivne, bihejvioralne i psihosocijalne promene. Skorašnja istraživanja su pokazala da sazrevanje intra- i inter-regionalnih veza i neuronske koordinacije ima glavnu ulogu u bihejvioralnom razvoju adolescenata.

Cljučne reči: adolescencija, pubertet, razvoj, socijalni mozak

1. Uvod

Adolescencija (lat. *adolescere* = rasti, sazrevati) je razvojni period između detinjstva i odraslog životnog doba. Početak adolescencije vezuje se za početak puberteta, a završetak za postizanje psihološke i socijalne zrelosti, što podrazumeva prihvatanje socijalnih uloga odraslog. Period puberteta karakterišu brojne biološke promene, pre svega porast nivoa polnih hormona, pojava sekundarnih polnih karakteristika (pojava pubičnih dlaka i promene glasa kod dečaka, a rast dojki i menarha kod devojčica), povišen rast i promene u sastavu tela koje se uglavnom događaju od 10. do 17. godine kod devojčica, a od 12. do 18. godine kod dečaka. Dok su biološke promene prelaska iz detinjstva u adolescenciju jasne, izlazak iz

adolescencije je teže definisati. Izreka da adolescencija počinje biološki a završava u kulturi reflektuje razlike u razumevanju vremena kada se adolescencija završava.

Adolescencija je period u kome osobe pokazuju nova interesovanja i želje, potrebu za većom slobodom, nezavisnošću i odgovornošću, pa to podrazumeva da adolescent prolazi kroz različite kognitivne, bihevioralne i psihosocijalne promene. Mnogi ovaj period nazivaju dobom buntovništva, dobom suprotstavljanja svakom autoritetu ili dobom neopredeljenih i zbunjenih osoba.

Adolescencija je period neuralnog remodelovanja koje utiče na funkcionalni obrazac mreže koja oblikuje ponašanje. Ovi efekti su, takođe, zavisni od socijalnog konteksta. Individualne razlike u manifestacijama ponašanja adolescenta su velike i daju platformu za istraživanja različitih modulacijskih faktora motivisanog ponašanja, kao što su genetski, fiziološki, hormonski i sredinski (Ernst et al., 2009).

2. Hormonske promene u pubertetu

Detinjstvo obeležavaju neurobiološki prekid funkcije gonada i neaktivno stanje GnRH neurona. Smatra se da bi saznanje o mehanizmima i neuronskim mrežama koje GnRH neurone održavaju u neaktivnom stanju u detinjstvu značajno doprinelo saznanjima o početku puberteta. Kod dečaka je mnogo intenzivniji predpubertetski stepen neaktivnosti GnRH neurona. Ovo se pripisuje delovanju testosterona na hipotalamus muškog fetusa i objašnjava zašto dečaci kasnije ulaze u pubertet. Interesantno, u toku celog ovog nemog perioda detinjstva održava se sadržaj GnRH i ekspresija GnRH gena u hipotalamusu, tako da mesto predpubertetskog prekida aktivnosti mora biti iznad neuronske mreže koja luči GnRH. Podaci dobijeni na molekulskom nivou govore da kod mužjaka rezus majmuna neuropeptid Y ima značajnu ulogu u kočenju aktivnosti GnRH neurona u predpubertetu. Istraživanja kod ženki rezus majmuna i istraživanja kod žena pokazale su ulogu GABA u održavanju GnRH neurona u neaktivnom stanju.

Porast aktivnosti HHG osovine kod muškaraca u pubertetu predstavlja ponovno uspostavljanje visokih nivoa gonadalnih hormona koje je prisutno pre i neko vreme nakon rođenja, kada služe za diferencijaciju mozga (i reproduktivnih organa) prema tipičnom obrascu za muški pol. Porast gonadalnih hormona u pubertetu može doprineti polnim razlikama koje se vide u nekim regionima odraslog mozga.

Pubertet je razvojni proces koji vodi reproduktivnom sazrevanju. Prvi događaj u pubertetu je buđenje difuzne mreže neurona sa ekspresijom gena za prekursor GnRH (oslobađajući hormon za gonadotropine), GnRH1. Gen za GNRH1 nalazi se na hromozomu 8. Protein enkodovan ovim genom sekretuje se i cepa da bi nastali oslobađajući hormon luteinizacije (LHRH, tj. gonadoliberin 1) i inhibišući hormon oslobađanja prolaktina (poznat kao GnRH-udruženi peptid 1). LHRH stimuliše oslobađanje luteinizirajućeg i folikulo stimulišućeg hormona bitnih za reprodukciju, a GnRH porast oslobađanja gonadalnih hormona tj. testosterona iz

testisa muškaraca i estrogena i progesterona u različitim fazama procesa sazrevanja jajašca ovarijuma i uterusa žena. Ovi hormoni predstavljaju krajnju tačku hormonske kaskade koja počinje u mozgu oslobađanjem GnRH koji utiče na oslobađanje FSH i LH.

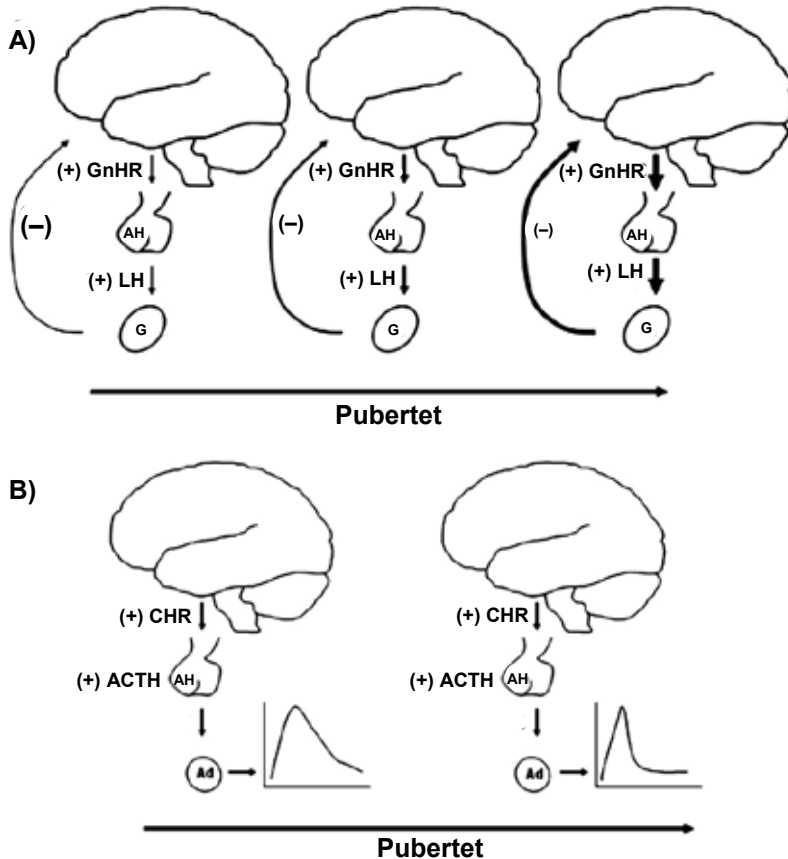
Dve osnovne hipoteze o početku puberteta su somatometrijska hipoteza i hipoteza o pubertetskom satu. Prema somatometrijskoj hipotezi pubertet počinje onda kada se postigne određena telesna masa, odnosno potreban telesni razvoj o čemu mozak dobija obaveštenja. U prilog ove hipoteze govori otkriće leptina (hormona masnog tkiva) koji svoje receptore ima u centrima za sitost i glad hipotalamusa a takođe je povezan sa neuronskim mrežama koje utiču na lučenje GnRH. Kod prevremenog puberteta koncentracija leptina odgovara telesnoj masi, a ne pubertetskom statusu, pa je verovatno da leptin ima permisivnu ulogu. Dva nedavno otkrivena neuropeptida, kispetin i gonadotropni inhibicijski hormon (GnIH), utiču na sekreciju GnRH i početak puberteta. Kispetin stimuliše GnHR i utiče na početak puberteta (Navarro et al., 2007), a izgleda da GnIH inhibiše neurone koji luče oslobađajući gonadotropni hormon (GnHR) (Bentley et al., 2006) pa smanjenje aktivnosti GnIH, nađeno na početku puberteta, doprinosi porastu sekrecije GnHR. Neuroni koji sadrže kispetin imaju receptore za leptin koji oslobađaju ćelije masnog tkiva signalizujući da ima dovoljno masnog tkiva i dovoljno deponovane energije da podrži trudnoću i laktaciju.

Druga hipoteza ističe ulogu pubertetskog sata CNS-a koji daje signal za početak puberteta. Vremenska podudarnost početka i razvoja puberteta kod monozigotnih blizanaca, kao i podudarnost u vremenu menarhe kod majke i ćerke ukazuje na postojanje specifičnih gena puberteta koji utiču na početak pulsog lučenja GnRH. Pokušaji da se izoluju ovakvi geni nisu uspeli (Spremović-Rađenović i sar., 2006).

Pad negativne povratne veze na HHG osovinu i interakcija stimulacijskih i inhibicijskih neuropeptida na funkciju neurona GnHR dovodi do porasta gonadalnih steroida, tj. gonarhe i početka fertiliteta i seksualnog ponašanja. Pre puberteta HHG osovina je inhibisana relativno malom količinom gonadalnih steroida pa nivoi androgena, estrogena i progestina ostaju niski pre puberteta. Tokom razvoja puberteta HHG osovina postaje progresivno sve manje osetljiva na inhibicijsku povratnu vezu gonadalnih steroida (slika 1A). Aktivacija HHG osovine počinje pre početka razvoja puberteta indikujući da je promena HHG senzitivnosti na negativnu povratnu vezu nezavisna od porasta gonadalnih steroida u pubertetu. Pre gonarhe i porasta gonadalnih hormona u pubertetu adrenalne žlezde počinju sekreciju povećanih količina androgenih steroida kao što je dehidroepiandrosteron (DHEA), što se označava terminom adrenarha.

Pubertet karakteriše mali porast sekrecije kortikosteroida. Međutim, najznačajnije promene se događaju u oslobađanju kortikosteroida u odgovoru na stres. Izgleda da je veličina i trajanje hormonskog odgovora kortikosteroida na stres, a pod uticajem CHR i ACTH, produžen kod predpubertetskih životinja u odnosu na odrasle životinje. Nakon stresom indukovano odgovora kore nadbubrežne žlez-

de (Ad na slici 1B) povratak na bazalne vrednosti kod predpubertetskih životinja je barem 45 do 60 minuta duži u poređenju sa odraslima.



Slika 1. Sazrevanje HHG i HHA osovina tokom puberteta (prema Ernst et al., 2009)

A) Promene hipotalamo-hipofizo-gonadalne (HHG) osovine. U predpubertetu male količine gonadalnih steroida (tanka strelica od gonada ka mozgu) ispoljavaju relativno jak povratni signal. U pubertetu je veća količina gonadalnih signala (deblja strelica od gonada ka mozgu), dok nivoi androgena, estrogena i progestina rastu. GnHR – oslobađajući gonadotropni hormon, AH – adenohipofiza, LH – luteinizirajući hormon.

B) Promene hipotalamo-hipofizo-adrenalne (HHA) osovine. Hormonski odgovor na stres produžen je kod predpubertetskih u odnosu na odrasle životinje. CHR – kortikotropni oslobađajući hormon, ACTH – adrenokortikotropni hormon, AH – adenohipofiza, Ad – kora nadbubrežne žlezde.

Iako je povećanje nivoa gonadalnih hormona glavna odlika adolescencije postoji malo dokaza o prostoj vezi ovih hormona i bihejvioralnih promena tokom adolescencije. HHA funkciju tokom adolescencije karakteriše produžena aktiva-

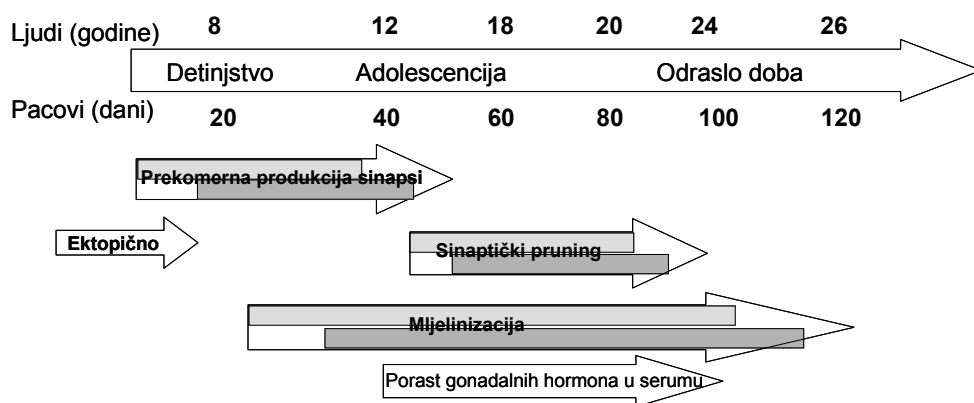
cija odgovora na stresore u poređenju sa odraslim dobom što može biti u osnovi vulnerabilnosti mozga u razvoju. Izlaganje stresorima tokom adolescencije može promeniti bihevioralne odgovore na droge i kognitivno izvođenje u odrasлом dobu (McCormick and Mathews, 2007). Izražene razvojne transformacije vide se u regionima prefrontalnog korteksa i limbičkog sistema adolescenata različitih vrsta, promene koje uključuju pomeranje u ravnoteži mezokortikalnih i mezolimbickih dopaminskih sistema. Razvojne promene ovih na stres osetljivih regiona važne su karakteristike adolescencije. Promene u ovim regionima tokom adolescencije mogu biti razlog uzimanja droga i potrage za senzacijama (Spear, 2000).

3. Sinaptogeneza i pruning

Sinaptogeneza je formiranje sinapsi između neurona u nervnom sistemu. Iako se događa tokom života zdrave osobe najveći broj sinapsi formira se tokom ranog razvoja mozga. Sinaptogeneza je posebno važna tokom kritičnih perioda života kada dolazi do izvesnog stepena neuronalnog pruninga zbog takmičenja neurona i sinapsi. Proces koji se ne koristi ili su inhibovani tokom kritičnog perioda neće se kasnije u životu normalno razviti. Prekomerna produkcija sinapsi rano u životu praćena je pruningom koji eliminiše nefunkcionalne sinapse a zadržava efektivne.

Sinaptički pruning, neuronski pruning ili neuro-strukturalno re-uređenje je neurološki regulacijski proces, koji facilitiše produktivne promene u neuralnoj strukturi redukovanjem celokupnog broja prekomerno produkovanih ili „slabih“ neurona u efikasnije sinaptičke konfiguracije. Često je sinonim koji se koristi da opiše sazrevanje ponašanja i inteligencije kod dece „iskorenjivanjem“ slabijih sinapsi.

Osnove moždane strukture i funkcije nastale su pre milion godina sa sličnostima u relativnom vremenu razvoja ovih moždanih struktura kod različitih vrsta (slika 2).



Slika 2. Vremenski tok razvojnih procesa ljudi i glodara (modifikovano prema Brenhouse and Andersen, 2011).

Vremenski tok prikazan je svetlijim delom strelica na slici 2 za ženski pol, a tamnijim delom strelica za muški pol. Prikazani procesi se ranije javljaju kod ženskog pola. Prolazna ekspresija receptora („ektopična“) događa se rano u životu i kasnije se ne sreće. Ektopična ekspresija razlikuje se od kontinualne ekspresije receptora unutar drugih moždanih regiona.

Pruning u trećem sloju frontalnog korteksa ljudi je značajan i približno 40% sinapsi izgubi se između 7. i 15. godine života. Tako npr. sinaptički marker sinaptofizin kod ljudi raste polako između rođenja i pete godine, a dostiže plato u desetoj godini. Broj neurona kod odraslih je 41% niži nego kod novorođenčadi, ali je prosečan broj glijia ćelija kod odraslih 36,3 miliona u poređenju sa 10,6 miliona kod novorođenčadi.

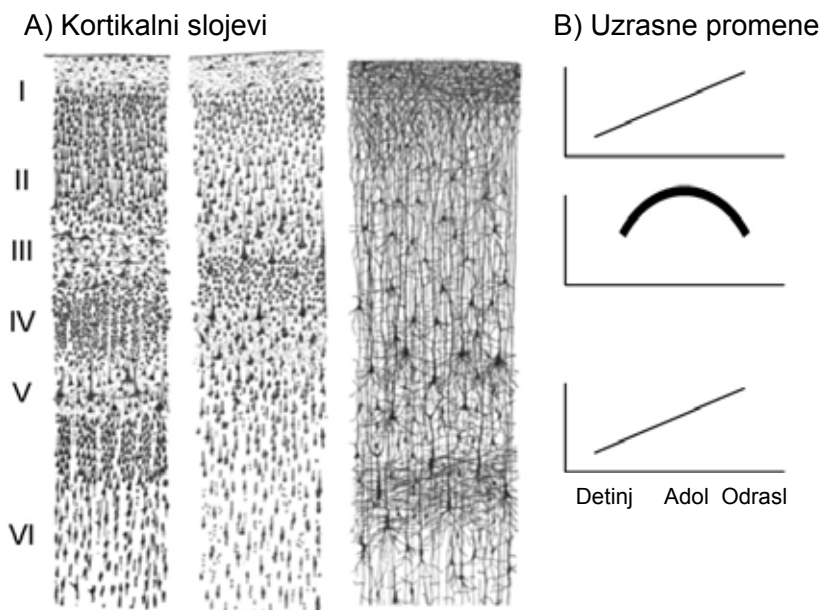
Razvoj obrasca površine mozga koja je nabrana tj. formiranje vijuga je razvojni proces koji se nedovoljno razume (White et al., 2010). Po tome se ljudski mozak jasno razlikuje od drugih organizama. Pošto siva masa čini spoljni sloj mozga formiranje vijuga dovodi do značajnog povećanja kortikalne površine i samim tim i do povećanja volumena kortikalne sive mase.

Razvoj procesa formiranja vijuga počinje pre rođenja, pa rani stadijumi formiranja vijuga i žlebova počinju između 10. i 15. nedelje fetalnog života kod ljudi. Tokom trećeg trimestra fetalnog života, kada mozak dostigne značajnu veličinu, mozak se razvija od relativno glatke strukture do mozga koji je vrlo sličan morfoloiji odraslog mozga. Mera formiranja vijuga je „indeks formiranja vijuga“ (GI) (Zilles et al., 1988). Mozak koji ima viši stepen kortikalnog nabiranja ima više vrednosti GI. GI dramatično raste tokom trećeg trimestra, a onda ostaje relativno konstantan tokom razvoja. Dok se volumen mozga poveća tri puta od rođenja do odraslog doba proces nabiranja nastavlja se tokom razvojnog perioda, a onda zadržava ovaj konstantni odnos.

Progresivna mijelinizacija aksona dovodi do značajnog razvojnog povećanja bele mase od adolescencije ka odraslom dobu. Mijelinizacija služi da ubrza tok informacija duž aksona i povećava celokupnu brzinu obrade informacija u mozgu. Volumen sive mase može se smanjiti u regionu frontalnog korteksa, a povećati u drugim regionima, kao što su amigdala i hipokampus. Pad relativnog volumena sive mase može biti posledica odabiranja sinapsi kao i ontogenetskog uvećanja bele mase, dok celokupni volumen mozga ostaje isti od pete godine života nadalje kod čoveka.

Različiti obrasci inervacije, linearni ili oblika obrnutog slova U, prisutni su u različitim kortikalnim slojevima (slika 3). U osnovi može biti diskontinuitet tokom sazrevanja ili priroda ili funkcija inervisanih regiona. Linearni porast događa se pre adolescencije u regionima koji zahtevaju stalnu promenu, dok su regioni koji su uključeni u učenje funkcija tokom života, kao što su navike, povezani sa pruningom (gubljenjem sinapsi koje se ne koriste). Jedno od objašnjenja moglo bi biti da inervacija pokazuje obrasce specifične za uzrast u laminarnoj organizaciji, sa slojem III u korteksu koji pokazuje oblik obrnutog slova U, a dublji i površnji slojevi pokazuju mnogo progresivniji obrazac. Jedinствена povezanost unutraš-

njih i spoljašnjih aferentnih veza ima za važan cilj oblikovanje neuronskih krugova tokom adolescencije (Brenhouse and Andersen, 2011).



Slika 3. Razvojne putanje tokom adolescencije kod muškog i ženskog pola: razumevanje moždanih promena kod različitih vrsta (prema Brenhouse and Andersen, 2011).

A) Crteži: Santjago Ramon Kahala (Santiago Ramon Cajal) kortikalnih slojeva na vertikalnim presecima nakon Nislovog (Nissl) bojenja (levo, sredina) kod odraslog i Goldži (Golgi) bojenje (desno) kod jednoipomesečne bebe.

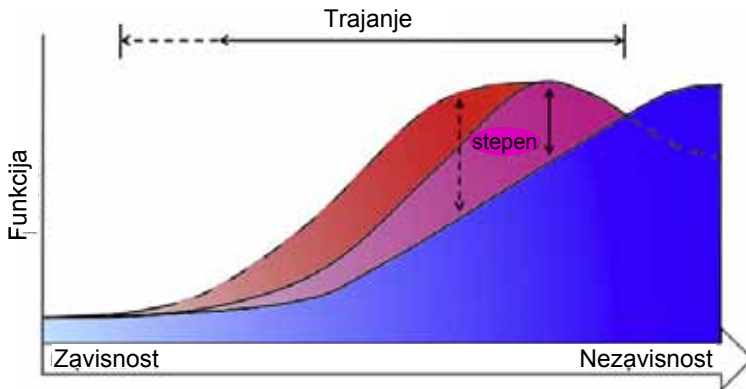
B) Obrasci sinaptičkih promena tokom prelaska iz detinjstva u odraslo doba u sloju I (molekularni sloj), III (spoljni piramidalni sloj; predominantno kortikokortikalne eference) i V (unutrašnji piramidalni sloj V; predominantno subkortikalne eference).

Adolescencija se karakteriše ne samo smanjenjem broja sinapsi već i menjanjem sinaptičke organizacije sa aksonskim (presinaptičkim) završecima koji se često pružaju ili povlače tokom adolescencije mnogo brže nego kod zrelih neurona. Iako se velika većina neurona formira rano u razvoju mozga populacije novih neurona se, u manjem broju, mogu formirati iz malih populacija stem ćelija tokom života, sa opsegom neurogeneze koji je 4 do 5 puta veći među adolescentima nego kod odraslih (He and Crews, 2007).

4. Neurobiologija rizičnog ponašanja adolescenata

Pregovaranje prelaska (tranzicije) od zavisnosti od roditelja ka relativnoj nezavisnosti nije jedinstven zahtev za današnje mlade već ima dugu evolutivnu istoriju (transmisija) i zajednička je za različite vrste sisara (translacija). Međutim, promene

ponašanja koje se zapažaju tokom ovog perioda često se opisuju kao delikventne. Produženje trajanja i stepena ove neravnoteže može voditi većoj teškoći kako se individua kreće od zavisnosti od roditelja ka relativnoj nezavisnosti (slika 4).



Slika 4. Model razvoja adolescenta (prema Casey et al., 2010).

Prolongiranje adolescencije može rezultovati porastom trajanja i stepena (veličine) neravnoteže između hormona vođenih limbičnih procesa i od godina zavisnih (iskustvo) kortikalnih procesa. Kortikalna kontrola prikazana je na slici 4 najnižim delom polja krive koja dostiže pik najkasnije, sledeće polje krive reprezentuje subkortikalnu reaktivnost, a kriva koja se nalazi levo reprezentuje dalje pomeranje sa ranijim početkom puberteta.

Mnogi faktori mogu doprineti rizičnom ponašanju adolescenata. Adolescenti se razlikuju od odraslih po načinu na koji donose odluke koje se odnose na rizik, senzitivnosti na nagradu i posledicama koje su potencijalno povezane sa preuzimanjem rizika, kapacitetu za inhibicijsku kontrolu ili sklonosti da se reaguje impulzivno, kao i senzitivnosti na stresogene ili emocionalne okolnosti preuzimanja rizika. Svaka od ovih potencijalnih faktora koji doprinosi rizičnom ponašanju adolescenata odražava odvojene ali i međusobno prožimajuće biološke procese i razvojne tokove.

Jedan od faktora je odloženo sazrevanje prefrontalnog korteksa (PFC) i odgovarajućih regiona za kognitivnu kontrolu i modulišuću aktivnost u regionima za obradu emocionalnih i stimulusa nagrade. Adolescenti ponekad pokazuju izraženije fiziološke i neuralne odgovore na emocionalne i stresogene stimulse od odraslih. Značajno se razlikuju od odraslih u moždanim krugovima nagrade i načinu na koji obrađuju i odgovaraju na stimulse nagrade i averzije. Adolescentno rizično ponašanje može biti uslovljeno naglašenom reaktivnošću i verovatno pubertetom vođenom nagradom „odozdo-naviše“ i afektivnim regionima koji dominiraju pre sazrevanja kognitivnih regiona kontrole „odozgo-naniže“.

Socijalna kognicija je skup kognitivnih procesa neophodnih za razumevanje drugih i interakciju sa drugima. Termin „socijalni mozak“ odnosi se na mrežu moždanih regiona koji su uključeni u ove procese. Nedavni nalazi sugerišu da se

brojne kognitivne funkcije nastavljaju da razvijaju tokom adolescencije, što doводи do razlika u zadacima koji zahtevaju procenu kognitivnih domena kao što su obrada lica, procena mentalnog stanja i odgovaranje na uticaj procenjivača i socijalnu procenu. Istraživanja, kako funkcionalna tako i strukturalna slikanjem magnetnom rezonancom, pokazuju razlike grupa adolescenata i odraslih u pojedinim delovima socijalnog mozga (Burnett et al., 2011).

Savremenim tehnikama funkcionalnog magnetnog neuroslikanja (fMRI) zapažene su značajne ontogenetske promene u aktivaciji PFC tokom izvođenja kognitivnih zadataka koji su indeks različitih komponenata egzekutivnih funkcija (npr. inhibicija odgovora, radna memorije, pažnja).

Značajnom remodelovanju podležu i izvesni subkortikalni regioni, a naročito oni koji čine deo mreže međuveza krugova sa PFC, npr. amigdala i proširena amigdala i drugi dopaminski (DA) mezokortikolimbicki završni regioni. Amigdala adolescenata pokazuje različiti obrazac stresom indukovane aktivacije u odnosu na odrasle pa fMRI podaci pokazuju ontogenetske razlike aktivacije amigdala na emocionalne stimuluse (lica) između adolescenata i odraslih (Thomas et al., 2001).

Dolazi takođe do promena u obrascu produkcije i korišćenja DA. Procenjuje se da je sinteza i obrt DA u mezokortikolimbickim regionima viši u ranoj adolescenciji nego u kasnoj adolescenciji i odraslom dobu, dok je sinteza i obrt DA u nukleus akumbensu i strijatumu niži ranije nego kasnije u adolescenciji.

Stresori bi verovatno doveli do pomeranja DA ravnoteže ka čak većoj mezo-kortikalnoj od mezolimbicko/strijatalne DA aktivnosti tokom rane adolescencije, što doводи do veće senzitivnosti sistema mezokortikalne DA projekcije na stresore. Ove tipične promene kod neurokrugova koji uključuju proširena amigdala i odgovarajuće završne dopaminske regione imaju veliki funkcionalni značaj za adolescente. DA projekcije za mezolimbicke moždane regione i PFC čine deo krugova koji su važni za modulaciju preuzimanja rizika, portage za novim i socijalno ponašanje, kao i za prihvatanje motivacione važnosti za prirodne nagrade (kao što su socijalni stimuli, novo i nepoznato, hrana) kao i alkohol i druge droge zavisnosti (Nešić i sar., 2008; Spear, 2011, 2013).

Nekoliko hipoteza ili modela povezuju adolescentne razlike u motivisanom ponašanju, socijalnom razvoju i bihevioralnoj inhibiciji sa zrelošću neuronskih krugova. Navešćemo sledeće modele koji objašnjavaju ponašanje adolescenata na osnovu neurorazvoja:

1. Model mreže obrade socijalne informacije (Nelson et al., 2005) ističe da su promene socijalnog ponašanja adolescenta odraz razvoja specifične moždane mreže koja integriše detekciju socijalne informacije sa regionima kognitivne i afektivne obrade.
2. Model trijadnog čvora (Ernst et al., 2006) objašnjava rizično ponašanje adolescenata u terminima relativne jačine ventralnog strijatuma – posrednika približavanja vs amigdale – posrednika izbegavanja i nezrele supervizije prefrontalnog korteksa.
3. Model razlike u razvoju limbicke nagrade vs kontrolnih sistema odoz-

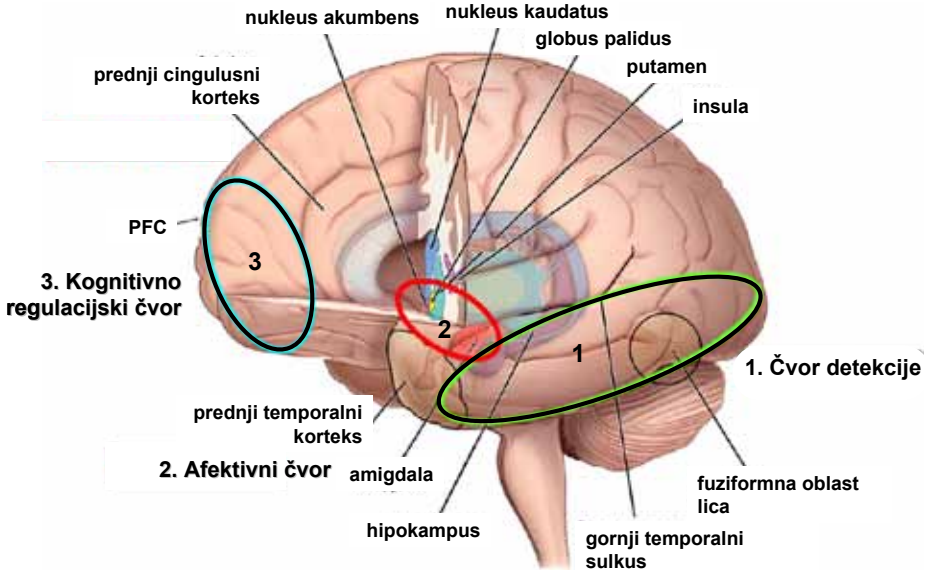
go-naniže (Casey et al., 2008) zasniva se na relativno ranijem razvoju odozdo-naviše limbičnih regiona vs prefrontalnog korteksa vodi ponašanje ka riziku i nagradi.

4. Model pobuđenosti socioemocionalnih sistema u pubertetu (Steinberg, 2008) ističe da je povećana potraga za senzacijama i preuzimanje rizika u adolescenciji posledica promena u istaknutosti nagrade i senzitivnosti kao rezultat remodelovanja mozga (npr. promene sistema dopamin i oksitocin) i nezrelih kognitivnih kontrolnih sistema.
5. Model neefikasne neuralne obrade (Sturman and Moghaddam, 2011) ukazuje da je neuralna obrada adolescenata manje dobro distribuisana i koordinisana zbog nezrele mijelinizacije, pruninga, interneuronskog razvoja i drugih faktora. Ovo dovodi do neravnoteže lokalne aktivacije i inhibicije u sistemima koji su u osnovi motivisanog ponašanja, što precipitira izmenjenu senzitivnost na istaknute stimulse i manju efikasnost kontrole odozgo naniže u izvesnim kontekstima.

Jedna od neurobihejvioralnih hipoteza koja objašnjava ponašanje je hipoteza mreže obrade socijalne informacije (slika 5). Čvor detekcije određuje da li stimulusi sadrže socijalnu informaciju koja će se kasnije obraditi afektivnim čvorom koji pridaje važnost informacijama sa emocionalnim značenjem. Kognitivno regulacijski čvor dalje obrađuje ovu informaciju izvodeći mnogo kompleksnije operacije koje su u vezi sa percepcijom mentalnog stanja drugih, inhibišući prepotentne odgovore i generišući ponašanje koje je usmereno na cilj. Promene u senzitivnosti i interakciji ovih čvorova kod adolescenata verovatno pojačavaju socijalna i emocionalna iskustva, značajno utiču na donošenje odluka adolescenata i doprinose pojavi psihopatologije u adolescentnom periodu (Nelson et al., 2005).

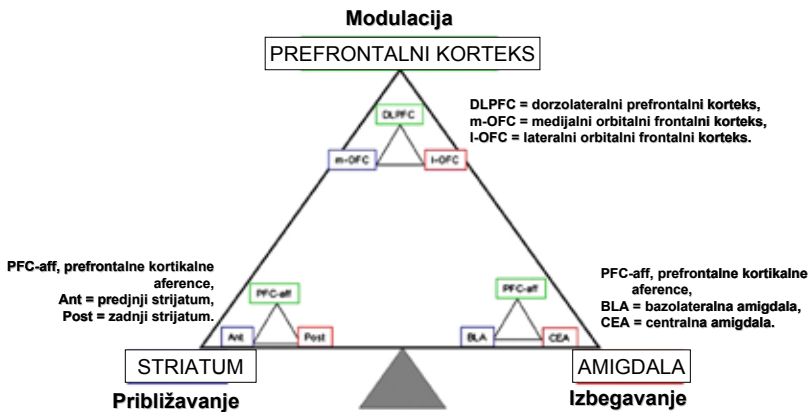
Čvorovi mreže obrade socijalne informacije (Nelson et al., 2005) su:

1. Čvor detekcije uključuje donji okcipitalni korteks, donji i prednji temporalni korteks, intraparijetalni sulkus, fuziformna oblast lica i gornji temporalni sulkus. Ovi regioni uključeni su u bazične perceptualne procese socijalnog stimulusa.
2. Afektivni čvor uključuje amigdala, ventralni strijatum, nukleus akumbens, septum, koritasto jedro strije terminalis, hipotalamus i orbitofrontalni korteks u nekim slučajevima. Afektivni čvor je u međudejstvu sa čvorom detekcije da bi se vezao za afektivnu vrednost socijalnog stimulusa.
3. Kognitivno regulacijski čvor obuhvata dorzomedijalni i ventralni PFC. Ovaj čvor uključen je u inhibicijske procese i razumevanje perspektive selfa i drugih u socijalnim interakcijama.



Slika 5. Crtež sagitalnog pogleda na mozak sa odstranjenom polovinom prednjeg dela leve hemisfere da bi se otkrile medijalne strukture prednjeg mozga (prema Nelson et al., 2005). Krugovi identifikuju tri čvorova mreže obrade socijalne informacije (SIPN).

Trijadni model (Ernst et al., 2006) je pristup neuralnim sistemima koji je razvijen da omogući razumevanje neuralnih osnova obrazaca motivisanog ponašanja i njihovih promena kroz razvoj ili psihopatologiju. Model koristi termin amigdala da označi mrežu koja kontroliše ponašanje izbegavanja i koju čini amigdalno-strijatalno-kortikalna petlja. Slično tome, termin ventralni strijatum odnosi se na mrežu koja kontroliše strijatalno-kortikalno-amigdalnu petlju. Ova dinamična šema kako dolazeći stimulus uključuje moždane krugove prikazana je na slikama 6 i 7, a slika 8 prikazuje scenatio privlačnog stimulusa (novac) i odbojnog stimulusa (zmija).



Slika 6. Trijadni model prikazuje specifične regione unutar čvorova koji su u osnovi specijalizacija (modifikovano prema Ernst et al., 2009).

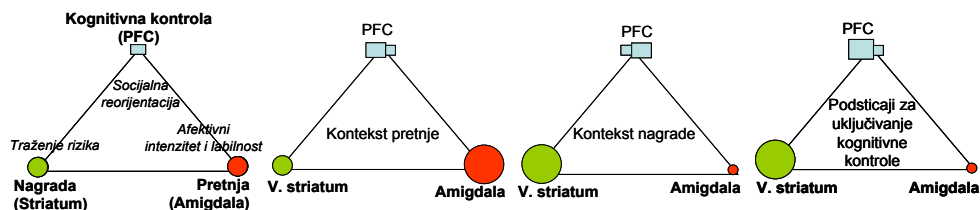
Ovaj model obuhvata, slično modelu Nelsona i saradnika, tri čvora od kojih svaki prezentuje funkcionalnu dominantnost nad približavanjem (strijatium), izbegavanjem (amigdala) i bihevioralnom regulacijom (prefrontalni korteks). Međutim, svaki od ovih čvorova učestvuje u kodovanju bihevioralnih odgovora na pozitivne i negativne stimulse i njihovu regulaciju. Uporedni prikaz anatomije i funkcije čvorova trijade prikazan je u tabeli 1.

Tabela 1. Anatomska i funkcionalna različitost čvorova trijade (prema Ernst et al., 2009)

	Amigdala		Strijatum		Medijalni PFC	
Anatomija	Bazolateralno jedro		Repato jedro		Frontalni pol (oblast 10)	
	Centralno jedro		Putamen		Medijalni orbitalni (oblasti 13a, b)	
	Medijalno jedro		Nukleus akumbens		Prednji cingulum (oblasti 25, 24)	
Funkcija	Orijentacija pažnje	Izbegavanje	Motorni odgovori	Približavanje	Samoprocena	Modulacija
	Uslovljeni odgovor straha		Navike		Praćenje konflikta	
	Afektivni intenzitet		Motivacija		Planiranje akcija	
	Detekcija različitog		Incentivno učenje		Uslovljavanje	
	Obrada nagrade		Obrada nagrade		Afektivna vrednost	

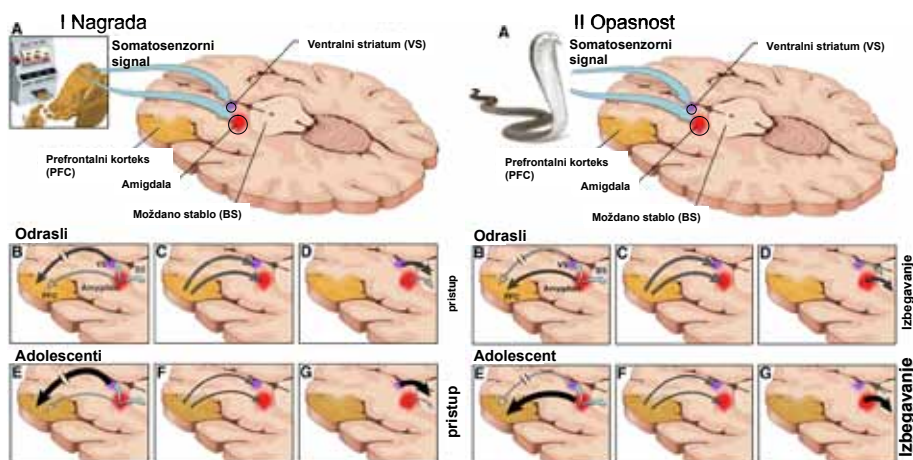
Trijadni model neuralnih sistema motivisanog ponašanja ističe doprinos tri neuralna sistema u jedinstvenoj kognitivnoj i afektivnoj arhitekturi razvoja adolescenata; sistem upozorenja (pretnje) predstavljen amigdalom koja ima značajnu ulogu u izbegavanju averzivnih (npr. zastrašujućih) stimulusa; sistem nagrade predstavljen strijatumom udružen sa približavanjem i sistem kognitivne kontrole predstavljen prefrontalnim korteksom, koji reguliše funkcije pretnje i nagrade. Za razvojne promene zapažene u adolescenciji tipična je hiperaktivnost strijatuma što je u osnovi povišenog traženja rizika, dok je hiperaktivnost amigdala u vezi sa afektivnom labilnošću. Socijalna reorijentacija uključuje interakcije između ova tri sistema (Richards et al., 2012).

Medijalni PFC, posebno unutar dorzalne prednje cingulusne vijuge, uključen je onda kada je prisutan konflikt, dok je prednji region prefrontalnog korteksa, koji se nalazi dorzalnije (Brodmanova oblast 9), uključen onda kada je važan samomonitoring. Kontrola PFC kod odraslih teži da ispolji inhibicijske uticaje na ponašanje različitom modulacijom krugova amigdala i strijatuma. Zakašnjenje sazrevanja prefrontalnog korteksa u odnosu na druge strukture kod adolescenata smanjuje konflikt pri donošenju odluka uz manje samomonitoringa u poređenju sa odraslim zreim stanjem. To vodi prevazi ispoljavanja strijatalne funkcije i smanjenju odgovora amigdale.



Slika 7. Trijadni model neuralnih sistema motivisanog ponašanja

U kontekstu pretnje (npr. zastrašujućih socijalnih situacija) adolescenti pokazuju pojačanje sistema pretnje (u amigdali) i smanjeno uključenje sistema kognitivne kontrole (u PFC) u poređenju sa odraslima. Ovo pomeranje u funkcionalnoj ravnoteži među čvorovima trijade može doprineti pojavi afektivnog intenziteta i labilnosti u toku razvojnog perioda. U kontekstu nagrade adolescenti pokazuju uključivanje sistema nagrade kada obrađuju poželjne stimulse. Ovo pomeranje u funkcionalnoj ravnoteži među čvorovima trijade može dovesti do tipičnog porasta preuzimanja rizika što se obično vidi kod adolescenata. Kada adolescenti imaju podsticaje da uključe funkcije kognitivne kontrole, kao što je inhibicijska kontrola ili održavana pažnja, deficitarno uključivanje sistema kognitivne kontrole se poboljšava i adolescenti pokazuju izraženo popravljjanje sposobnosti održavanja pažnje i inhibiciju prepotentnog ponašanja. Tako, izgleda da su adolescenti jedinstveno senzitivni na efekte podsticaja na funkcije kognitivne kontrole.



Slika 8. Uporedni prikaz prevođenja dolazećih somatosenzornih signala u kodiranje bihevioralnog odgovora u kontekstu poželjnog stimulusa (I, npr. dobijanje u igri na sreću) i averzivnog stimulusa (II, npr. zmije) kod odraslih (B, C i D) i adolescenata (E, F i G) (modifikovano prema Ernst et al., 2009).

- A. Somatosenzorni signali nagrade (IA) ili opasnosti (IIA) talamo-kortikalnim i/ili talamičnim projekcijama stižu u amigdalnu i strijatum.
- B. Amigdala brzo obrađuje ovu informaciju i šalje je do jedara moždanog stabla (BS) za trenutnu reakciju ako je potrebno (obično odustajanje) i ka PFC za dalju evaluaciju. Strijatum (VS) takođe obrađuje somatosenzornu informaciju, koja se šalje nazad ka PFC palido-talamičnim kortikalnim petljama (prekinuta strelica zbog indirektnih projekcija). Ako je sredinski stimulus pozitivna poruka ka moždanom stablu iz amigdale je slaba i ne dovodi do odgovora povlačenja (IB), a ako je sredinski stimulus negativna poruka ka moždanom stablu iz amigdale je relativno jaka

- i može generisati reakciju povlačenja (IIB).
- C. Prefrontalni korteks (ventrolateralni prefrontalni korteks) šalje nazad obrađenu informaciju do amigdale i strijatuma.
 - D. Strijatum i amigdala prevode ovaj modulirani signal u motivaciju za odgovor ka poželjnom (ID) ili nepoželjnom stimulusu (IID). U scenariju poželjnog konteksta, odgovor strijatuma može voditi bihevioralni odgovor jače nego odgovor amigdale, a u scenariju averzivnog konteksta, odgovor amigdale može voditi bihevioralnom odgovoru koji je jači nego odgovor strijatuma, što se vidi po debljini strelice usmerene ka efektivnim sistemima (ID i IID).
 - E. Aktivnost strijatalnog (IE) i amigdalnog (IIE) izlaza kod adolescenata je relativno aktivniji nego kod odraslih.
 - F. Kortikalne projekcije su slabije kod adolescenata nego kod odraslih. Nezrelost prefrontalnog korteksa se reprezentuje nezrelim obrascem regiona i tanjim projekcijama nazad ka amigdali i ventralnom strijatumu.
 - G. Diferencijalna težina projekcija od amigdale i strijatuma ka efektivnim sistemima je veća kod adolescenata nego kod odraslih, sugerirajući jaču motivaciju ka pristupu nego ka izbegavanju kod adolescenata nego kod odraslih u pozitivnom kontekstu (IG), tj. ka izbegavanju nego ka pristupu u negativnom kontekstu (IIG).

Ova reprezentacija, virtuelna kao model, pojednostavljena je i spekulativna.

4.1. Razvoj dopaminergičnog sistema nagrade tokom adolescencije

Dopaminergične projekcije u vezi sa nagradom potiču iz ventralne tegmentalne oblasti (VTA) a projektuju se u subkortikalne regione i PFC. Nukleus akumbens je na takvom mestu da vrši integraciju informacija koje su u vezi sa nagradom, primajući aferentne projekcije iz VTA i regiona u koje se projektuje VTA.

Dopaminergični izlaz iz VTA modifikovan je projekcijama koje pristižu iz PFC, amigdale i nukleus akumbensa. Glavni izlazni put iz nukleus akumbensa je preko GABA-ergičnih projekcija za globus palidus, onda se projektuje u talamus, a odatke u PFC i druge regione. Serotonergične projekcije iz jedra dorzalnog rafe imaju važan modulacijski uticaj na oslobađanje dopamina (Davey et al., 2008).

Tokom adolescencije dolazi do porasta broja dopaminergičnih vlakana koja se projektuju u PFC i povećane produkcije DA receptora praćene pruningom, mnogo izraženijim u limbičkim nego kortikalnim regionima. Neto efekat je pomeranje ka relativnoj dominantnosti mezokortikalnog dopaminergičnog sistema u adolescenciji.

Ponašanje adolescenata može reflektovati razvoj moždane mreže uključujući strukture kao što su PFC i bazalne ganglije, kao i neuromodulacijske sisteme (npr. dopamin), koje su važne za motivisano ponašanje, a posebno u situacijama sa izraženim emocionalnim intenzitetom (tabela 1).

Tabela 2. Prikaz nekih bihevioralnih razlika koje su važne za vulnerabilnost adolescenata i važne promene neurorazvoja (prema Sturman and Moghaddam, 2011).

Ponašanje (u poređenju sa odraslima)	Neurorazvojne promene
Veće preuzimanje rizika	Redukcije sive mase
Impulzivniji izbor	Povećanje bele mase
Više potrage za senzacijama	Neurogeneza
Veća preferencija ka novom	Pik ekspresije receptora tokom života
Veća preferencija ka nagradi	Povećana sinteza GABA u prednjem mozgu
Manje inhibicijske kontrole	Pik dopaminske aktivnosti tokom života
Izraženija katepsija od neuroleptika	D2 aktivacija povećava okidanje PFC interneurona
Manja aktivacija od psihostimulanata	NMDA-posredovane struje se vide na PFC interneuronima

5. Zaključak

Adolescencija kao jedan od važnih perida prelaska iz jedne faze života u drugu, iz perioda detinjstva u period odraslog, zrelog doba praćen je mnogobrojnim hormonskim promenama, izmenom broja sinapsi i sazrevanjem kore i subkortikalnih struktura različitom brzinom. Neuronski krugovi koji povezuju strukture kao što su PFC, nukleus akumbens, amigdala i strijatum i manja inhibicijska kontrola prefrontalnog korteksa zbog njegovog zakasnelog sazrevanja u osnovi su ponašanja potrage za novim, senzitivnosti na nagradu, potrebe za senzacijama i rizičnog ponašanja adolescenata.

Literatura

- Bentley, G.E. et al. (2006). Interactions of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) in birds and mammals. *J Exp Zool A Comp Exp Biol* 305, 807–814.
- Brenhouse, H. C. & Andersen, S. L. (2011). Developmental trajectories during adolescence in males and females: A cross-species understanding of underlying brain changes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35, 1687–1703.
- Burnett, S., Sebastian, C., Kadosh K. C., Blakemore, S-J. (2011). The social brain in adolescence: Evidence from functional magnetic resonance imaging and behavioural studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35, 1654–1664.
- Casey, B. J., Duhoux, S. & Cohen, M. M. (2010). Adolescence: What Do Transmission, Transition, and Translation Have to Do with It? *Neuron* 67, 749–760.
- Davey, C. G. et al. (2008). The emergence of depression in adolescence: Development of the prefrontal cortex and the representation of reward. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32, 1–19.
- Ernst, M. et al. (2009). Neurobiology of the development of motivated behaviors in adolescence: A window into a neural systems model. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 93, 199–211.

- Harris, J. C. (2003). Social neuroscience, empathy, brain integration, and neurodevelopmental disorders. *Physiology & Behavior* 79, 525–531.
- He, J. & Crews, F. T. (2007). Neurogenesis decreases during brain maturation from adolescence to adulthood. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86, 327–333.
- McCormick, C. M., Mathews, I. Z. (2007). HPA function in adolescence: Role of sex hormones in its regulation and the enduring consequences of exposure to stressors. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 86, 220–233.
- Navarro, V. M. et al. (2007). Neuroendocrine factors in the initiation of puberty: the emergent role of kisspeptin. *Rev Endocr Metab Disord* 8, 11–20.
- Nelson, E. E. et al. (2005). The social re-orientation of adolescence: a neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychol Med* 35, 163–174.
- Nešić, M., Nešić, V., Obrenović, J. (2008). Neurobiološka osnova hemijske zavisnosti i poremećaja kontrole impulsa. *Primenjena psihologija – Mladi i porodica* Ur. Jelisaveta Todorović, Snežana Vidanović, Vesna Anđelković. Filozofski fakultet Niš, 281–306.
- Richards, J. M., Rista, C. & Ernst, M. (2012). Neural systems underlying motivated behavior in adolescence: Implications for preventive medicine. *Preventive Medicine* 55, S7–S16.
- Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24, 417–463.
- Spear, L. P. (2011). Rewards, aversions and affect in adolescence: Emerging convergences across laboratory animal and human data. *Developmental Cognitive Neuroscience* 1, 390–403.
- Spear, L. P. (2013). Adolescent Neurodevelopment. *Journal of Adolescent Health* 52, S7–S13.
- Spremović-Rađenović, S., Lazović, G., Nikolić, B. (2006). Pubertet i reproduktivno zdravlje adolescenata: oboljenja prouzrokovana insuficijencijom hormona i rezistencijom na hormone. *Vojnosanitetski pregled* 63, 12, 1021–1026.
- Steinberg, L. (2008). A social neuroscience perspective on adolescence. *Trends in Cognitive Science*, 9, 69–74.
- Sturman, D. A. & Moghaddam, B. (2011). The neurobiology of adolescence: Changes in brain architecture, functional dynamics, and behavioral tendencies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35, 1704–1712.
- Thomas K. M. et al. (2001). Amygdala response to facial expressions in children and adults. *Biol. Psychiatry* 49, 309–316.
- White, T. et al. (2010). The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain and Cognition* 72, 36–45.
- Zilles, K. et al. (1988). The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anatomy and Embryology*, 179(2), 173–179.

Milkica M. Nešić, Jelena S. Kostić, Vladimir D. Nešić, Svetlana J. Čičević

NEUROBIOLOGY OF ADOLESCENCE

Summary: Adolescence is a period in development between the childhood and adult age. The beginning of adolescence is associated with the onset of puberty, and the end to the achievement of psychological and social maturity, implying the acceptance of adult social roles. The period of adolescence is characterized by a number of biological changes, most notably increased levels of sex hormones, the appearance of secondary sexual characteristics, high growth and changes in body composition that typically occur from 10-17 years in girls and 12-18 years in boys. Adolescence is also a period in which individuals show a new interest and a desire, a need for a greater freedom, independence and responsibility, thus implying that the adolescent goes through a variety of cognitive, behavioral and psychosocial changes. Recent studies have shown that the maturation of intra-and inter-regional links and neural coordination plays a major role in the behavioral development of adolescents.

Key words: adolescence, puberty, development, social brain