

# Razvojna razdoblja kore velikog mozga i razvoj mentalnih procesa

---

**Petanjek, Zdravko; Hromatko, Ivana; Sedmak, Dora; Hladnik, Ana**

*Source / Izvornik:* **Dječja i adolescentna psihijatrija, 2021, 15 - 40**

**Book chapter / Poglavlje u knjizi**

*Publication status / Verzija rada:* **Published version / Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:131:283813>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2023-03-20**



*Repository / Repozitorij:*

[ODRAZ - open repository of the University of Zagreb Faculty of Humanities and Social Sciences](#)



# Razvojna razdoblja kore velikog mozga i razvoj mentalnih procesa

*Zdravko Petanjek, Ivana Hromatko, Dora Sedmak, Ana Hladnik*

## SADRŽAJ

2.1. Opće napomene . . . . .	16
2.2. Razdoblje temeljnih histogenetskih procesa (1. – 24./28. tjedan – prvi i drugi trimestar trudnoće) . . . . .	16
2.2.1. Strukturne promjene . . . . .	16
2.2.2. Funkcionalne promjene . . . . .	17
2.3. Treći trimestar trudnoće, rođenje, rano dojenačko razdoblje (24./28. tjedan trudnoće – 3./6. mjesec postnatalno) . . . . .	18
2.3.1. Strukturne promjene . . . . .	18
2.3.2. Funkcionalne promjene . . . . .	19
2.4. Prve dvije godine djetetova života (4. – 18./24. mjeseca djetetova života) . . . . .	20
2.4.1. Strukturne promjene . . . . .	20
2.4.2. Socioemocionalni razvoj . . . . .	21
2.4.3. Kognitivni i komunikacijski razvoj . . . . .	23
2.5. Dob trčkarala i predškolska dob (2. – 5. godina) . . . . .	25
2.6. Školska dob (6. – 12. godina) . . . . .	26
2.7. Pubertet i rana adolescencija (12. – 16. godina) . . . . .	27
2.8. Adolescencija u užemu smislu i postadolescencija (16. – 25. godina) . . . . .	27
2.9. Interakcija nasljeđa i okolinskih čimbenika tijekom razvoja arhitekture neuralne mreže . . . . .	29
2.10. Spolna diferencijacija ljudskog mozga i muško-ženske razlike? . . . . .	31
2.11. Upute za roditelje/nastavnike . . . . .	33
2.12. Često postavljena pitanja . . . . .	34
2.13. Pitanja . . . . .	35
2.14. Literatura . . . . .	35



## 2.1. Opće napomene

Definirati jedinstvenu, preciznu, a istodobno i jednostavnu razdiobu razvojnih razdoblja u središnjemu živčanom sustavu s obzirom na promjene koje su vidljive u inteligenciji, kogniciji i socio-emotivnim funkcijama, nije zapravo moguće. No pokušat ćemo pružiti razumijevanje u korelaciji promjena u strukturi neuralne mreže kore velikoga mozga i promjena koje se zbivaju u ponašanju fetusa i djeteta.

## 2.2. Razdoblje temeljnih histogenetskih procesa (1. – 24./28. tjedan – prvi i drugi trimestar trudnoće)

### 2.2.1. Strukturne promjene

Predreorganizacijsko razdoblje obuhvaća razdoblje prve i druge trećine trudnoće (okvirno 24. postkonceptijski tjedan), a karakterizirano je isključivo progresivnim događanjima vezanima za temeljne histogenetske procese. Tijekom tog razdoblja stvaraju se gotovo svi neuroni, a većina i doputuje do svojega konačnog odredišta.

**Kortikalna ploča** (osnova budućeg neokorteksa) počinje se stvarati oko 8. postkonceptijskog tjedna. Početna kortikalna ploča, tzv. pretploča, zapravo sadržava neurone koji će se redistribuirati iznad kortikalne (marginalna zona – sloj I.) i neurone koji će se naći ispod kortikalne ploče. Kortikalna ploča brzo zadebljava, ali u 15. tjednu dolazi do kondenzacije donjeg dijela ploče. Ti će neuroni oblikovati iznimno masivan sloj ispod ploče (engl. *subplate*), a poslije će se većinom smjestiti u bijelu tvar i u duboke dijelove sloja VI.

Zanimljivo je da razvoj hipokampusu, tj. stvaranje kortikalne ploče u hipokampusu, kasni 2 – 4 tjedna u odnosu prema neokortikalnom dijelu. S druge pak strane, supkortikalne strukture intenzivno se razvijaju tijekom embrionalnog razdoblja, dakle i prije 8. postkonceptijskog tjedna. Na samom početku fetalnog života (oko 10. postkonceptijskog tjedna) gotovo sve supkortikalne strukture mogu se jasno raspoznati, a sredinom trudnoće većina pokazuje odrasli obrazac ustroja. Posebno treba istaknuti iznimno zadebljalu proliferativnu zonu na bazi mozga, tzv. ganglijski brežuljak, od kojega potječu gotovo svi neuroni supkortikalnih struktura, ali i većina GABA-ergičkih neurona kore velikoga mozga. **Amigdala** se također razvijaju već vrlo rano, tako da se sve amigdaloidne jezgre mogu identificirati već u 10. postkonceptijskom tjednu.

Oko 10. postkonceptijskog tjedna vidljiva su prva monoaminergička vlakna koja su urasla u kortikalnu ploču i u susjedne slojeve (marginalnu zonu i u sloj ispod ploče). Nakon monoaminergičkih u korteks ubrzo urastaju i kolinergička vlakna iz bazalnog telencefalona. Oko sredine trudnoće vidljivo je nakupljanje talamokortikalnih aksona u sloju ispod ploče te početak urastanja u primarna područja kore velikoga mozga. Na kraju tog razdoblja, kao i početkom sljedećeg, cjelokupan neokorteks prolazi kroz stadij tipične šestoslojne laminacije, nakon čega uslijedi citoarhitektonska diferencijacija.

Spomenuto razdoblje nije dob kada se može specifično utjecati na kognitivni i emotivni razvoj, iako postoji **spontana motorika** koja je u samom početku (8. postkonceptijski tjedan) vezana za razvoj neuromišićnih sinapsi, a ubrzo nakon toga za **razvoj prvih refleksnih lukova**. Na taj je način omogućeno da kožni podražaj dovede do refleksnih motoričkih radnji i stimulira daljnji razvoj motoričkog sustava. Iako ne postoje izravni podatci, smatra se da amigdaloidne projekcije koje su posebno guste u višim asocijativnim područjima (prefrontalni korteks) urastaju u korteks neposredno nakon kolinergičkih te time uspostavljaju **prve neuralne krugove** koji sudjeluju u procesiranju emocija i u njihovoj kognitivnoj kontroli.

Iako su i druge osjetne projekcije razvijene već vrlo rano, zato što talamo-kortikalna vlakna još nisu urasla, nema mogućnosti percepcije ovih podražaja. Treba, međutim, spomenuti da sinapse postoje na neuronima u sloju ispod ploče, a oni također šalju supkortikalne projekcije. Stoga **osjetni podražaji** već u tom razdoblju mogu dovesti do **složenih motoričkih odgovora**.

Dakle, neuroni koji oblikuju aktivacijske sustave mozga s projekcijama iz retikularne formacije moždanog debla i mediobazalnog telencefalona već vrlo rano uspostavljaju sinapse čak i s neuronima dorzalnog telencefalona, a to je omogućeno time što se većina njih rađa tijekom embrionalnog i ranoga fetalnog razdoblja (prije 12. postkonceptijskog tjedna). Ti su sustavi modulacijski, ali funkcionalno su blisko vezani za limbički sustav. Također, mogu prenositi i određene osjetne podražaje, dok je dio retikularne formacije i motorička struktura. Kako ovi sustavi i u odrasloj dobi velik dio funkcije obavljaju ekstrasinaptički (parakrina signalizacija), vjerojatno u ranome fetalnom razdoblju imaju primarno trofičku ulogu. Budući da imaju ulogu i u sustavu prijenosa informacija, moguće je da već vrlo rano vanjski čimbenici mogu utjecati na formira-

nje neuralne mreže. Kako se nociceptivni podražaji procesiraju i kroz projekcije u limbičke strukture i hipotalamus, vanjski podražaji mogu utjecati na regulaciju homeostaze. Za većinu motoričkih i autonomnih odgovora u fetusa tijekom ranog razdoblja odgovorne su supkortikalne strukture, ali i neuroni prolaznih fetalnih kortikalnih slojeva, od koji su neki prisutni u kori mozga već od embrionalnog razdoblja. Njihov se broj povećava tijekom cijelog razdoblja srednje trećine trudnoće te su upravo najbolje diferencirani i imaju najbogatije uspostavljene veze početkom posljednje trećine trudnoće.

### 2.2.2. Funkcionalne promjene

Opisane neuralne promjene praćene su i razvojnim promjenama na **motoričkoj te osjetno-perceptivo-spoznajnoj razini**. Iako senzorni razvoj počinje u ranome prenatalnom razdoblju, iznimno je teško promatrati obrasce ponašanja fetusa. Rana (uglavnom kemijsko-senzorna) iskustva ispitivana su samo u životinja, dok je većina studija s ljudskim fetusima ispitala slušne reakcije u drugoj polovici trudnoće. Većina onoga što znamo o senzornom razvoju ljudskih fetusa proizašlo je iz istraživanja u prerano rođene djece i primjenom neinvazivnih tehnika oslikavanja rada mozga. Na primjer, magnetska polja generirana aktivnim neuronima u mozgu fetusa mogu se iskoristiti za ispitivanje odgovora fetusa na **slušno podraživanje** (Huotilainen i sur. 2005; Zappasodi i sur. 2001). Općenito govoreći, **osjetila postaju funkcionalna između 8. i 26. postkonceptijskog tjedna**.

**Dodir.** Osjetljivost na dodir ili pritisak započinje rano u trudnoći i razvija se u rostro-kaudalnom smjeru (Field 1990). Oko 8. postkonceptijskog tjedna u fetusa su razvijeni dodirni receptori na licu (uglavnom u području usta i nosa). U sljedećih nekoliko mjeseci razvijaju se dodirni receptori na ostalim dijelovima tijela – do 12. tjedna na genitalijama, dlanovima, tabanima, a do 17. tjedna na području cijelog abdomena. Do 32. tjedna svi dijelovi tijela stječu istančanu dodirnu osjetljivost. U ranoj trudnoći fetus obično reagira odmakom od izvora stimulacije. U kasnijoj trudnoći fetus se nastoji kretati prema stimulaciji. Primjerice, dodirna stimulacija po obrazu fetusa može izazvati refleks traženja usnama, koji će poslije pomoći djetetu pronaći dojku za sisanje (Field 1990).

Funkcionalna percepcija bola ipak se najvjerojatnije pojavljuje nešto kasnije. Naime, da bi fetus mogao

percipirati bolne podražaje, nužne su talamo-kortikalne veze koje se formiraju između 20. i 28. postkonceptijskog tjedna, a i EEG istraživanja na prematurusima upućuju na zaključak da funkcionalne percepcije bola vjerojatno nema prije 29. ili 30. tjedna (Lee i sur. 2007).

**Okus i miris.** Istraživanja pokazuju da fetusi imaju razvijenu okusnu i njušnu percepciju. Međutim, izuzevši preferenciju za slatko, nema nikakvih izravnih dokaza o kemosenzornim preferencijama fetusa. Arome i mirisi iz majčine prehrane ulaze u amnijsku tekućinu i krvotok. Dakle, adekvatan kemijski podražaj postoji. Kada fetus počne proizvoditi pokrete disanja (od otprilike 10. postkonceptijskog tjedna), amnijska se tekućina ne samo guta nego i prolazi kroz nos (James i sur. 1995; Schaal i sur. 1995; Schaal 2005). Nakon rođenja vidljiva je novorođenčetova sposobnost da prepozna velik broj razolikih mirisa i okusa, a vrlo se brzo pojavljuju i preferencije, poput one za majčin miris.

**Sluh.** Slušni se sustav razvija postupno s početkom otprilike od 8. postkonceptijskog tjedna, a do 28. tjedna dovoljno je dobro razvijen da omogući fetusu pouzdano reagiranje na zvukove, obično refleksnim trzajem i povećanim brojem srčanih otkucaja (Lecanuet i sur. 1995). U okolici maternice fetus je konstantno izložen majčinu glasu, otkucajima srca i gastrointestinalnim zvukovima. Tijekom posljednje trećine trudnoće fetus počinje reagirati i na vanjske zvukove koji prolaze kroz stijenke maternice (Fernald 2004). Iako je moguće da ovi procesi nisu povezani sa značajnijim kortikalnim procesiranjem te da je riječ o automatizirano-refleksnim odgovorima, pokazano je kako će novorođenče pokazati različit odgovor na izloženost materinskom od stranog jezika.

**Vid.** Oko otprilike 8. postkonceptijskog tjedna počinju se razvijati leće, vjeđe i mišići koji kontroliraju pokrete očiju. Oko 16. tjedna interdigitacija obaju vidnih živaca je završena. Oko 28. tjedna vidni je korteks već nalik na onaj u odraslom mozgu. Međutim, iako fetus može otvoriti oči i treptati, prije rođenja prima relativno malo vidnih podražaja, zbog relativno mračnog okruženja u kojemu se nalazi. Ako se fetus u tom trenutku rodi prerano, moći će uočiti promjene u svjetlini (Slater 2004). No zbog nezrelosti neuralnih struktura i puteva, vid se razvija još dugo nakon rođenja.

Većina znanja o neurorazvojnim aspektima ovog ranog razdoblja temelji se na ispitivanjima preko ultra-

zvuka takozvanim fetalnim „doppler“ monitorima (DiPietro 2005; DiPietro i sur. 2006). Prvi se pokreti pojavljuju između 7. i 16. postkonceptijskog tjedna, a zatim dolazi do veće pokretljivosti i raznolikosti samih pokreta. Prvobitna se kretanja čine nasumična i raspršena, no postupno se pokreti sve više koordiniraju i grupiraju zajedno u nizove te naposljetku u dulja razdoblja aktivnosti (Robinson i Kleven, 2005). Kretanje u drugoj polovici trudnoće obično su rjeđe, ali snažnije nego u prvoj (DiPietro i sur. 1996). Budući da su dulja razdoblja mirovanja tipična za kasnije razdoblje trudnoće, smatra se da je ova **spособnost motoričke inhibicije** također važan marker neurološkog razvoja.

### 2.3. Treći trimestar trudnoće, rođenje, rano dojenačko razdoblje (24./28. tjedan trudnoće – 3./6. mjesec postnatalno)

Porođaj se uobičajeno doživljava kao ključna razvojna prekretnica, to je točno vezano uz sve ostale organske sustave jer se potpuno mijenja okruženje u kojemu se dijete nalazi. Međutim, glede razvojnih događanja i samoga psihomotornog razvoja, posljednje tromjesječne trudnoće te prva 2 do 3 mjeseca postnatalnog razvoja razdoblje su jednoga razvojnog kontinuumu.

#### 2.3.1. Strukturne promjene

Posljednja trećina trudnoće razdoblje je najbolje razvijenosti prolaznih fetalnih oblika organizacije mozga; najizraženija je pojava fetalnih kortikalnih slojeva i neurona (sloj pod pločom, Cajal-Retziusovi neuroni sloja V.) te prolaznih oblika organizacije kortikalnih krugova, vidljive su prolazne supkortikalne strukture (periretikularna jezgra, gangliotalamičko tijelo), kao i prolazna ekspresija neurotransmitora. Zanimljivo je da dio ovih, prolaznih neurona pokazuje znakove dendritičke diferencijacije sve do rođenja te da jasnih znakova regresije nema u prvih mjesec dana nakon rođenja. Ovakva, prolazna organizacija neuralnih krugova mozga manifestira se i na ponašanje djeteta, koje pokazuje prolazne fetalne obrasce motoričkog ponašanja.

Za koru velikoga mozga na početku posljednje trećine trudnoće karakteristično je da su uspostavljene osnovne i aferentne i eferentne veze sa supkortikalnim strukturama koje prema kraju trudnoće postaju i funk-

cionalne. U posljednjoj trećini trudnoće **prolazne fetalne neuralne strukture** na najvišem su stupnju razvijenosti, a u asocijativnim područjima njihov se razvoj nastavlja i neposredno nakon rođenja. Produžen razvoj prolaznih fetalnih neuralnih elemenata vezan je za urastanje kortiko-kortikalnih aksona i uspostavu kortiko-kortikalnih veza. Upravo zbog završetka urastanja talamokortikalnih veza pred kraj trudnoće te zbog početka intenzivnog urastanja kortiko-kortikalnih projekcija, upravo su posljednje razdoblje trudnoće i prvih nekoliko mjeseci nakon rođenja vrijeme vrlo intenzivne sinaptogeneze. U novorođenačkoj dobi gustoća sinapsi doseže odraslu razinu, no većina kortikalnih neurona ima vrlo slabo razvijene dendrite. To razdoblje karakterizira intenzivan rast dendrita, za koji također vrijedi pravilo iznutra prema van. Tako već tijekom trećega postnatalnog mjeseca većina neurona slojeva V. i VI., a koji se projiciraju u supkortikalne strukture, ima vrlo razvijeno dendritičko stablo. Više od 2/3 dendritičkog stabla izrasta tijekom zadnjega tromjesječja trudnoće i prvih triju postnatalnih mjeseci, a samo manji dio kasnije tijekom prve godine života. S obzirom i na veliku gustoću sinapsi na ovim neuronima, jasno je kako visok stupanj razvijenost kortiko-supkortikalnih veza omogućuje djetetu u dobi od 3 do 6 mjeseci **složenu obradu osjetnih informacija i konkretan motorički odgovor**. Za razliku od dubljih kortikalnih slojeva, u površnijim slojevima koji su izvor i cilj kortiko-kortikalnih veza (slojevi II. i III.), većina je neurona u dobi od 3 mjeseca još relativno slabo razvijena. Kako ovi neuroni dominiraju u funkcionalno složenijim kortikalnim područjima, tako se stvara dojam vremenske hijerarhije u maturaciji, pri čemu prvo sazrijevaju neuroni u primarnim, zatim parasenzornim, a na kraju u općim asocijativnim područjima. Treba spomenuti da se tijekom prvih nekoliko mjeseci nakon rođenja primjećuju i razlike u razvijenosti prolaznih neuralnih elemenata (npr. sloj ispod kortikalne ploče, Cajal-Retziusove stanice). Tako oni u asocijativnim područjima ne pokazuju znakove regresije u prvim mjesecima života, dok je u primarnim područjima u dobi od 3 mjeseca razina razgranatosti dendritičkoga stabla manja nego u novorođenačkoj dobi. Ove su razlike najvjerojatnije odraz složenijih kortiko-kortikalnih veza pa tako i njihova produženog uspostavljanja u višim asocijativnim područjima.

Strukture **limbičkog sustava**, primjerice **hipokampus i amigdal**a, već su početkom posljednje trećine

trudnoće dobro razvijeni, a velik broj neurona ima dobro razgranane dendrite, vidljive dendritičke trnove (pokazatelj funkcionalnih sinapsi) i bogato razvijeno aksonsko stablo. Istodobno dolazi do urastanja talamokortikalnih aksona u sva kortikalna područja te do intenzivne sinaptogeneze i u korteksu. Na taj su način potpuno uspostavljene veze između korteksa i supkortikalnih struktura, kao i limbičkog sustava. Tako nastaje interakcija u kojoj aktivnost potiče razvoj pojedinih struktura. Primjerice, spontana aktivnost iz receptivnih stanica dovodi do odgovarajuće kortikalne organizacije pa dolazi do citoarhitektonske delineacije kortikalnih polja. Treba navesti kako je spontana aktivnost stanica dominantna u ovim procesima pa tako spontana aktivnost mrežničnih stanica dovodi do razvoja okulo-dominantnih kolumni već prenatalno.

### 2.3.2. Funkcionalne promjene

Što se vidljivih bihevioralnih obrazaca u ovom razdoblju tiče, počevši od oko **28. postkonceptijskog tjedna**, fetus počinje pokazivati **cikluse aktivnosti i odmora**, odnosno izmjene razdoblja karakteriziranih koordiniranim obrascima oka, motoričkih radnji i aktivnosti svojega srčanog ritma. Do 36. tjedna mogu se pouzdano identificirati četiri ovakva stabilna ponašajna stanja: **miran san, aktivan san, mirna budnost i aktivna budnost** (de Vries i Hopkins 2005). U usporedbi s onima u novorođenčeta, ovi ciklusi u fetusa traju dulje, promjena je stanja rjeđa, a pokazuju i manje prijelaza između mirnih i aktivnih stanja spavanja. Budući da ovakva ponašajna stanja odražavaju neuralno funkcioniranje, odstupanja od tipičnih obrazaca mogu upućivati na abnormalnosti u razvoju. Fetusi također reagiraju i na podražaje koji potječu izvan maternice. Na **vibro-akustičke podražaje** fetusi reagiraju ubrzanim otkucajima srca i intenzivnijim pokretima tijela. Ponavlja li se isti podražaj, pojavljuje se **habituacija**, tj. smanjen intenzitet odgovora, što odražava sposobnost zdravih fetusa za **obradu informacija i samoregulaciju**.

Budući da je tijekom tog razdoblja dijete izloženo posebno velikom broju čimbenika koji mogu uzrokovati strukturalna i kemijska oštećenja, potrebno je više pozornosti obratiti na moguće poremećaje u razvoju koji su posljedica djelovanja na razvojne procese koji se tada zbivaju. Treba biti svjestan kako se oštećenja koja nastaju u tom razdoblju mogu manifestirati tek kasnije u dječjoj dobi, ili čak tek tijekom adolescencije.

Tijekom kasnoga fetalnog razdoblja i prvih nekoliko mjeseci života, zbivaju se prve strukturalno-kemijske promjene koje se mogu specifično dovesti u vezu s **razvojem kognitivnih i socioemocionalnih funkcija**. O **perceptivnim** iskustvima novorođenčadi mnogo se naučilo primjenom samo neverbalnih mjera, poput **habituacije** na podražaje, preferencija, ili pak složenijim paradigama koje se zasnivaju na klasičnom i operantnom kondicioniranju, poput okretanja glave ili kontrole intenziteta sisanja u očekivanju kondicioniranog podražaja. Novorođenčad ima urođenu sklonost prema novim podražajima pa je primjena metode dehabituacije ili oporavka pažnje također dokaz novorođenčeve sposobnosti da diskriminira podražaje. Nadalje, pristupi koji se temelje na različitim preferencijama istražuju kako djeca reagiraju (u kojem će smjeru dulje zadržati pogled) na podražaje koji im se istodobno nameću. Rezultati upućuju na zaključak da dojenčad ne samo da je kadra razlikovati nego ima i jasne preferencije nekih iskustava pred drugima. Osim ovih, bihevioralnih mjera, u istraživanjima su primjenjivani i evocirani potencijali koji mogu detektirati razlike u procesiranju podražaja čak i kad one nisu mjerljive na bihevioralnoj razini.

**Vidna percepcija** neposredno nakon rođenja nije nalik na onu kod odraslih, a tijekom prvih mjeseci života događaju se značajne promjene. Vidne su mogućnosti novorođenčeta ograničene, kako zbog strukturalnih nezrelosti neuralnih struktura, tako i zbog nezrelosti samog oka. Oštrina vida u tim je, prvim danima iznimno slaba, ali se za šest do osam mjeseci približava razinama izmjerenima u odraslih (Kellman i Arterberry 2006; Slater 2004). Iako novorođenčad ima poteškoća s razlikovanjem nekih boja, razlikovanje boja postoji te već oko drugog i trećeg mjeseca života dojenčad razlikuje širok spektar boja (Kellman i Arterberry 2006; Schiffman 2000). Novorođenčad može pogledom pratiti objekte koji se sporo kreću, ali nema procjenu dubine kao odrasli (Nanez i Yonas 1994). Osjetljivost na binokularne znakove dubine pojavljuje se između trećeg i petog mjeseca (Birch 1993), nakon čega slijedi i korištenje monokularnim znakovima dubine (Yonas i sur. 2002).

Zanimljiva je dojenčeva sklonost **gledanju ljudskih lica**. U početku njegova je pažnja usmjerena prije svega na vanjske obrise (moguće zbog jasnih kontrasta), ali već oko drugog mjeseca pažnju usmjeruje na unutarnje detalje te je već u toj dobi sposobno razlikovati i preferira stvarna lica pred mozaičnim, „razbaca-

nim“ podražajima nalik na lica. Ubrzo nakon te faze počinje pokazivati i preferenciju prema majčinu licu, dakle sposobnost razlikovanja lica, a ovo sazrijevanje i sposobnost razlikovanja finih detalja dalje se nastavlja i nakon ovog razdoblja (Pascalis i sur. 1995; Pascalis i sur. 2002). Uz poboljšanu oštrinu i sposobnost usmjerenja pažnje, ubrzo zatim dojenčad može prepoznati složene obrasce i percipirati suptilne razlike između lica, poput **različitih emocija** (Kellman i Arterberry 2006; Slater 2004; Slater i Johnson 1999).

**Slušne** su sposobnosti već prilično razvijene pri samom rođenju (Fernald 2004). Iako novorođenčad ne reagira na neke zvukove jednakom spremnošću kao odrasli, druge su im sposobnosti impresivne. Mogu lokalizirati zvuk i lako razlikovati obilježja kao što su frekvencija (visina) i glasnoća. Dojenčad je iznimno osjetljiva na glazbu, posebno na njezina disonantna obilježja, melodiju, ritam, tempo (Kagan, 1998; Trehub i Schellenberg 1995; Zentner i Kagan 1996; Zentner i Kagan 1998). Ona su također vrlo usmjerena na **ljudski glas** te neposredno nakon rođenja pokazuju preferencije za poznate glasove (posebice majčin), materinski jezik pa čak i za poznate ulomke knjiga (DeCasper i Fifer 1980; DeCasper i Spence 1986; Moon i sur. 1993). Dojenčad pokazuje i izvanredne sposobnosti za diskriminaciju niza kvaliteta ljudskog govora (Aslin i sur. 1998). Njihova je sposobnost razlikovanja zvuka na bilo kojem jeziku u početku bolja od one u odraslih. Takve vještine percepcije govora omogućuju lako usvajanje bilo kojeg jezika. Međutim, oko osmog mjeseca života dojenčad se počinje specijalizirati u otkrivanju zvukova jezika svoje kulture, a s godinu dana imaju sposobnosti slične onima odraslih oko sebe (Aslin i sur. 1998; Werker i Desjardins 1995; Werker i Tees 2005).

#### 2.4. Prve dvije godine djetetova života (4. – 18./24. mjeseca djetetova života)

Treći mjesec djetetova života znači prekretnicu u stupnju zrelosti koju je dosegnuo mozak u ovom stadiju, što je praćeno promjenama u motoričkom, intelektualnom, socijalnom i emotivnom statusu djeteta. Započinje razdoblje koje karakteriziraju drukčiji razvojni procesi i u kojemu struktura mozga poprima oblike odraslog mozga. Takvi razvojni procesi posebno su intenzivni tijekom prve godine života, no u drugoj godini života postupeno usporuju. Druga polovica druge godine života označuje prijelaz prema sljedećem

stadiju razvoja, a u tom razdoblju (18 – 24 mjeseca) mozak se po mikroskopskoj i makroskopskoj strukturi, ali i po veličini, više gotovo i ne može razlikovati od mozga u odrasloj dobi.

##### 2.4.1. Strukturne promjene

Tijekom ovog razdoblja dolazi do velike strukturne i funkcionalne regresije svih fetalnih oblika kortikalne organizacije, a istodobno se povećavaju kapaciteti i usložnjava organizacija među neuralnim elementima potrebna da bi se dosegnuili strukturni kapaciteti potrebni za normalne opće intelektualne i više kognitivne funkcije, ali i intenzivan socijalno-emocionalni razvoj. Vrlo je intenzivna diferencijacija neurona, koja se potkraj tog razdoblja završava te dolazi od konačne strukturne maturacije gotovo svih kortikalnih neurona.

U trećem mjesecu života već je vidljiva regresija na neuronima prolaznih fetalnih slojeva, marginalne zone i sloja pod pločom. Osim toga, u korteksu su ne samo neuroni dubljih, supkortikalno projicirajućih slojeva već dobro diferencirani i gusto pokriveni sinapsama, nego i dio neurona koji daju kortikalne projekcije pokazuje visok stupanj diferencijacije dendrita koji su također pokriveni brojnim sinapsama. To upućuje na to da su kortiko-supkortikalni neuralni sustavi, ali dijelom i kortiko-kortikalni sustavi, dosegnuili određeni stupanj funkcionalnosti.

Tijekom druge polovice prve godine života još manjim dijelom rastu dendriti dubljih kortikalnih slojeva te u dobi od godinu dana gotovo dosežu odrasle vrijednosti. Upravo visok stupanj strukturne maturacije omogućuje visoku funkcionalnost kortiko-supkortikalnih veza i intenzivan razvoj percepcije i motorike, kao i socioemocionalnog razvoja koji je vidljiv tijekom ovog razdoblja.

Druga polovica prve godine života najintenzivnije je razdoblje rasta dendrita neurona sloja II. i površinskog dijela sloja III. u većini kortikalnih područja. Ovaj razvoj može objasniti povećanje kognitivnih kapaciteta te razvoj prvih oblika složenijih spoznajnih funkcija, kao što je radna memorija, kao i intenzivnih socioemocionalnih procesa.

U ovom razdoblju nastaju daljnje promjene u limbičkim strukturama, iako one nisu toliko izražene i primjetne kao u neokorteksu, jer hipokampus i amigdala imaju visoku razinu diferencijacije već pri rođenju. Međutim, izostanak majčine emotivne potpore

tijekom prve dvije godine života dovodi do nerazvijanja veza amigdala i susjednih područja te izrazite hipofunkcionalnosti između ovih struktura.

#### 2.4.2. Socioemocionalni razvoj

Djeca već od rođenja razvijaju svoje sposobnosti doživljavanja i izražavanja različitih emocija, kao i sposobnost da se nose s različitim osjećajima (Sroufe 1997; Thompson i Lagattuta, 2006). Razvoj tih sposobnosti teče istodobno sa širokim spektrom drugih vještina vezanih za motoričku kontrolu, razmišljanje i komunikaciju. Tako se neuralni sustavi povezani s osjećajem ugođe, kao **socijalni smiješak**, pojavljuju između 6. i 8. tjedna života. To je svakako jedan od dokaza da je dojenčetu interakcija s majkom ugodna, no sam osjećaj privrženosti pojavljuje se kasnije, polovicom prve godine života.

Tijekom razvoja u većine se djece emocionalni procesi neprimjetno odigravaju u njihovu socijalnom okruženju. Međutim, temelj tih složenih ponašanja jesu mnogobrojne vještine – poput dekodiranja i izmjenjivanja emocionalnih signala sa skrbnicima – što odražava brzo i složeno učenje. Ovi afektivni procesi postaju sve kompleksniji kako sazrijevaju relevantni neuroanatomski i neurofiziološki sustavi, a emocionalna iskustva s kojima se dijete susreće dodatno organiziraju **afektivne neuralne krugove**. Stoga priroda rane roditeljske skrbi koju dijete prima može imati dugoročne posljedice za djetetov daljnji razvoj.

Djeca od najranije dobi imaju mnoge prilike znakovima u svojem okruženju pridati **emocionalno značenje**. Središnji živčani sustav usmjeruje pažnju prema važnim obilježjima u okolišu i omogućuje regulaciju odgovora na promjene (Rothbart 2004). Jedan od načina na koji se eksperimentalno proučava emocionalna regulacija jest preko gašenja uvjetovana odgovora. Nakon što je kondicioniranje postignuto, uz ponavljanje uvjetovanog podražaja, ali bez pratnje bezuvjetnog, s vremenom se reakcija gasi: ovo je praćeno i smanjenom reaktivnošću autonomnoga živčanog sustava. Emocionalno asocijativno učenje povezano je s amigdalama, a gašenje odgovora posredovano je inhibitornim utjecajem medijalnoga prefrontalnog korteksa na amigdale (Phelps i LeDoux 2005). Ovi neuralni krugovi vezani su za to zašto neka iskustva mogu povećati istaknutost emocionalnih znakova i obrnuto, a to je da nedostatak nekih razvojno odgo-

rajućih iskustava može ometati emocionalni razvoj zbog nedovoljnih mogućnosti učenja. Iako je sva dojenčad biološki predisponirana za stvaranje **privrženosti** (zbog njezine adaptivne važnosti za stjecanje zaštite i preživljavanje), nisu svi oblici privrženosti jednako kvalitetni (Ainsworth 1972; Ainsworth 1973; Ainsworth 1979; Bowlby 1969; Bowlby 1973). Razvojno je ovaj aspekt važan, jer kvaliteta privrženosti dojenčadi ima dugoročne posljedice za njihove socijalne interakcije (Bretherton 1996). Na primjer, u usporedbi s vršnjacima s nesigurnom privrženošću, oni sa sigurnom privrženošću pokazuju manje straha i ljutnje u predškolskoj dobi (Kochanska 2001) i imaju bolje socijalne vještine i odnose s vršnjacima tijekom djetinjstva (Rubin i sur. 2006; Schneider i sur. 2001). Dugoročno, sigurna privrženost u djetinjstvu povezana je sa zdravim romantičnim vezama u adolescenciji (Collins i sur. 1997), a odrasli stilovi privrženosti odražavaju povijest privrženosti pojedinaca (Fraley 2002). Čak je i skrb za vlastitu djecu povezana s ranim oblicima privrženosti. Roditelji s poviješću sigurne privrženosti osjetljiviji su i promiču sigurnu privrženost u vezi sa svojom djecom (van Ijzendoorn 1995).

Budući da je riječ o složenom ponašanju, koje obuhvaća i kognitivnu i afektivnu domenu, potraga za **neurobiološkim supstratom privrženosti** prilično je zahtjevna (Feldman 2016). Ipak, nedavna su istraživanja počela otkrivati neke važne neurobiološke mehanizme u podlozi privrženosti: neuropeptidi oksitocin i vazopresin imaju važnu ulogu i pružaju model koji povezuje molekularne, stanične i sistemske pristupe (Insel i Young 2001). Čini se da su dopaminergički putevi telencephalona, posebno u području nucleus accumbensa i ventralnog palliduma, važni i kasnije za određene aspekte formiranja preferencija pri izboru partnera. Kako bi se privrženost razvila, ovi neuropeptidi moraju povezati socijalni podražaj s aktivacijom dopaminergičkih krugova povezanih s potkrepljenjem. Ontogeneza ovih mehanizama uglavnom je ispitivana na životinjskim modelima, pa se postavlja pitanje koliko i koje od tih nalaza možemo generalizirati na ljude? Primjerice, varijacije u kvantiteti i kvaliteti roditeljske skrbi nemaju istu važnost među različitim vrstama, kritični vremenski prozori nisu isti, a znamo i da ranjivost povezana s negativnim iskustvima je ovisna o genskim čimbenicima (Jaffee i sur. 2004; Kaufman i sur. 2004).

**Socijalne interakcije** između dojenčadi i njihovih skrbnika posredovane su sustavima kao što su HPAs



(hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda), orbito-ventralna područja prefrontalnog korteksa (Schrijver i sur. 2004) te neuropeptidnim sustavima koji reguliraju društveno ponašanje (Carter i sur. 2005). Još u  **prenatalnom razdoblju**, hipotalamus fetusa pod utjecajem je majčine HPA osi (Giesbrecht i sur. 2017). U velikim je dozama kortizol neurotoksičan i inhibira stvaranje neuralnih veza te je stoga modulacija kortizola u ovom, kritičnom razdoblju ključna za buduće funkcioniranje. Oksitocin i socijalne interakcije smanjuju razinu kortizola, što je jedan od mehanizama preko kojih kontakt majke i dojenčeta utječe na razvoj mozga (Heinrichs i sur. 2003). Istraživanja pokazuju da odrasli s nesigurnim stilovima privrženosti imaju hiperaktivnu HPA os (Quirin i sur. 2008). Jedna od struktura koja se ponajviše istraživala u kontekstu neurotoksičnosti kortizola jest hipokampus. Hipokampus je dio limbičkog sustava i ključan je u procesima prostornog i emocionalnog pamćenja jer posreduje u procesima konsolidacije deklarativnog pamćenja (pamćenja događaja i činjenica) te omogućuje izvlačenje tih informacija iz pamćenja (Campbell i sur. 2004). Hipokampus ima velik broj glukokortikoidnih receptora, što ga čini iznimno osjetljivim na stres i glukokortikoide. Hipokampus dojenčeta koje doživljava visoke razine stresa razvija se dakle u neurotoksičnim uvjetima. Ovo je vidljivo i na životinjskim modelima, jer štakori odvojeni od majke u ranom razdoblju imaju smanjen hipokampus (Huot i sur. 2002), a i u ljudi rana iskustva sa zlostavljanjem utječu na broj receptora za glukokortikoide u hipokampusu (McGowan i sur. 2009).

Sustav nagrade složeni je neuralni sustav, a nedavno (Tops i sur. 2014) je predložen model kojim se on dijeli na dva podsustava: ventralni sustav strijatuma (funkcionalno sustav traženja novosti) i dorzalni sustav strijatuma (funkcionalno sustav traženja familijarnosti). Čini se da je u najranijem razvoju aktivniji ventralni sustav strijatuma (pa stoga majčino lice, koje je još novost, pruža osjećaj ugone). Takvu **ugodu** dijete izražava odgovarajućim **vokalizacijama, kontaktom očima** i ostalim dostupnim oblicima **neverbalne komunikacije**. S vremenom, ako su majčini odgovori usklađeni s djetetovim, dolazi do prijelaza na dorzalnu aktivnost, pri čemu majčina familijarnost i poznatost postaje nagrada. Spomenuti autori smatraju da dugoročno ugodu koju stvara sustav poznatosti može imati zaštitne funkcije jer smanjuje potrebu za ugodama stvorenima stranim supstancijama ili pak impulzivnim ponašanjima (ugoda posredovana sustavom traženja

novosti). U prilog ovoj hipotezi ide i nalaz da u pojedincu s poviješću zlostavljanja u djetinjstvu ventralni strijatuma ima smanjeni odgovor na nagradu (Teicher i sur. 2016). Dakle, ako u kritičnom razdoblju ne sazre ugodu izazvana poznatim, što je neuralna osnova sigurne privrženosti, to posreduje kasnijim neprilagođenim ponašanjima (Chambers 2017).

Među ključnim strukturama vezanima za razne aspekte **emocionalne regulacije** svakako su **amigdaloidne jezgre**. Poput hipotalamusa, i amigdala fetusa također su pod utjecajem majčina kortizola (Qiu i sur. 2015). Postnatalno, spomenute jezgre potpuno sazrijevaju do otprilike šestog i sedmog mjeseca života (Vela 2014), što koincidira s nastankom nekih strahova u dojenčeta, primjerice **straha od stranaca**, intenzivnim protestiranjem pri odvajanju od majke i sl. Snimke aktivnosti amigdala u djece koja su najranije razdoblje provela institucionalizirana, a poslije su posvojena, pokazuju istovjetnu reaktivnost pri gledanju lica majke (posvojiteljice) ili nepoznate osobe (Olsavsky i sur. 2013), što nije slučaj s djecom koja gledaju lica svoje majke ako su uz nju od samog početka života. Ovaj nedostatak distinkcije u odgovoru na lice nepoznate osobe s obzirom na lice majke bio je to veći što je bilo dulje razdoblje institucionaliziranosti.

Zbog razumljivih razloga mnogo je više istraživanja neurooslikavanja majki u interakciji s djecom pa tako danas znamo da procesima stvaranja privrženosti i koordiniranja majčinih radnji s potrebama djeteta posreduju razni neuralni sustavi, uključujući supkortikalna područja važna za **motivaciju (strijatuma, amigdaloidne jezgre, hipotalamus i hipokampus)** i kortikalna područja važna za **socijalnu kogniciju (anteriorni girus cinguli, inzula, medijalni frontalni i orbitofrontalni korteks)**. Ovi su krugovi također povezani s raznim endokrinim sustavima koji upravljaju stresnim reakcijama i motiviraju prikladna roditeljska ponašanja (Swain i sur. 2011; Swain i sur. 2007). Takvi se krugovi vjerojatno još u vrijeme trudnoće hormonalno moduliraju kako bi bili spremni za interakciju s dojenčecom. Tako primjerice razine oksitocina izmjerene tijekom trudnoće predviđaju majčinska ponašanja nakon porođaja (Levine i sur. 2007), a razine oksitocina u plazmi nakon porođaja koreliraju s količinom afektivnih interakcija s dojenčecom (Gordon i sur. 2010). U osoba sa sigurnom privrženošću razine su oksitocina općenito više te dodatno rastu u stresnim uvjetima, a pri interakciji s djetetom sinkroniziraju se s njegovim razinama (Pierrehumbert i sur. 2012; Pierre-

humbert i sur. 2009; Naber i sur. 2010; Weisman i sur. 2012). S druge strane, majke zlostavljačice imaju niže razine oksitocina (Heim i sur. 2009). Viši izmjereni oksitocin korelira s manjim doživljenim stresom (Pierrehumbert i sur. 2012) pa se tako čini da oksitocin i sigurna privrženost reguliraju stresne reakcije.

Kako je već u prethodnim potpoglavljima opisivano, **prefrontalni se korteks** kontinuirano razvija sve do kasnih dvadesetih godina života (Kolb i sur. 2012). U odraslih ljudi, zreli prefrontalni korteks posreduje procesima privrženosti i općenito sudjeluje u regulaciji anksioznosti i depresivnosti. Budući da u male djece prefrontalni korteks nije zreo, nejasno je koja je njegova uloga u stvaranju rane privrženosti, ali je moguće da neurobiološki procesi koji se odigravaju u tom razdoblju uspostavljaju temelje za kasnije procese stvaranja privrženosti u odrasloj dobi (Chambers 2017).

Zaključno, rana emocionalna iskustva novorođenčadi vezana su gotovo isključivo za interakciju s primarnim skrbnikom. Način na koji skrbnici odgovaraju na te signale ugradit će se u neuralnu arhitekturu i ponašanje djeteta. Stoga, iako je djetetov obrazac privrženosti prilično promjenjiv tijekom prve i druge godine života, ponavljano potvrđivanje iskustava čini djetetov stil privrženosti i povezani kognitivni model manje promjenjivima nakon druge godine života i sve se gleda kroz prizmu postojećeg stila (Bowlby 1980; Belsky i sur. 1996). Pokazalo se da su elementi socijalne kompetencije koji se razvijaju u prvim godinama života povezani s emocionalnim blagostanjem i utječu na djetetovu kasniju sposobnost da se funkcionalno prilagodi u školi i da oblikuje uspješne odnose tijekom života (Collins i Laursen 1999; Thompson 1998). Temeljna obilježja emocionalnog razvoja uključuju kako sposobnost prepoznavanja i razumijevanja vlastitih osjećaja, preciznog čitanja i razumijevanja emocionalnih stanja drugih ljudi, tako i upravljanje snažnim emocijama i njihovim izražavanjem, reguliranje vlastita ponašanja, razvijanje empatije za druge te uspostavljanje i održavanje odnosa.

#### 2.4.3. Kognitivni i komunikacijski razvoj

Tehnike strukturnoga slikovnog prikazivanja, poglavito one koje se oslanjaju na snimanja difuzije duž vlakana neurona (*diffusion tensor imaging*, DTI), omogućuju dovesti u vezu promjene vezane za sazrijevanje mozga s promjenama u ponašanju. Već prije opisane strukturne promjene praćene su masivnim funk-

cionalnim promjenama u kori velikoga mozga, kao i u supkortikalnim strukturama.

Tijekom prve godine života u kognitivnom ponašanju prevladavaju **senzomotorne sheme** – dojenčad ne razmišlja o objektima mimo izravnog percipiranja i manipuliranja tim objektima. Prelazak na **simboličko rezoniranje**, sposobnost predočivanja predmeta, radnji i iskustava putem mentalnih slika, riječi ili gesti, vidljiv je i u razumijevanju postojanja predmeta (Nelson 1999; Nelson i sur. 2006). Istraživanja koja se koriste mjerama detektiranja vidnog ponašanja (npr. usmjerivanje pažnje na neočekivane događaje) upućuju na to da dojenčad ima razvijenija razumijevanja stalnosti objekta nego što je smatrao Piaget (Baillargeon 1987; Baillargeon i sur. 1995; Baillargeon i DeVos 1991; Meltzoff 1999; Meltzoff i Moore 1994; Piaget 1952; Piaget 1970). Rani razvoj kognitivnih funkcija dobro se može prikazati kroz razvoj vidnog sustava. Istraživanja na postmortalnom materijalu pokazale su da u vidnom korteksu postoji nagli porast sinapsi tijekom prve godine života te da se tijekom druge godine doseže vrhunac u kojemu je broj sinapsi dvostruko veći od onoga u odrasloj dobi (Huttenlocher i sur. 1982). Gustoća sinapsi smanjuje se do desete godine života, kada se uspostavljaju odrasle vrijednosti, a promjene broja sinapsi koreliraju sa promjenama u volumenu i gustoći sive tvari. Strukturne promjene koreliraju s razvojem različitih kognitivnih razina u hijerarhiji vidne obrade, od inicijalnog odgovora na svjetlo do selektivnih odgovora na orijentaciju obrisa i pokreta u primarnome vidnom korteksu te općeg procesiranja oblika i pokreta u asocijativnim vidnim područjima. Promjene u različitim razinama vidne obrade mogu se ispitivati uporabom podražaja kojima se izoliraju specifične neuralne aktivnosti putem vidnih, uz događaj povezanih evociranih potencijala. Kod normalnog vidnog razvoja važno je uočiti razlike u dinamici sazrijevanja između ventralnih (što?) i dorzalnih (gdje?) vidnih puteva. Razvoj je ventralnoga vidnog puta dugotrajniji, dok veze bijele tvari unutar dorzalnog vidnog puta sazrijevaju kasnije. Viši vidni procesi sazrijevaju polako i različitim neurorazvojnim dinamikama (Braddick i sur. 2011). Razvoj brazdi i vijuga (girifikacija) te proces mijelinizacije kroz posljednju trećinu trudnoće korelira s različitim brzinama sazrijevanja dorzalnih i ventralnih vidnih puteva (Toro i Burnod 2005). DTI analize pokazale su kako se svi glavni putevi mogu uočiti već u prvih nekoliko tjedana nakon rođenja, iako je stupanj mijelinizacije

nizak (Dubois i sur. 2006). Usporedo sa stupnjem mijelinizacije raste brzina neuralnog provođenja u ovim putevima pa tako vidni evocirani potencijali u okcipitalnom području u dojenčadi imaju to kraću latenciju što je veća zrelost optičke radijacije (Dubois i sur. 2008).

Naravno, kognitivni se razvoj dovodi u vezu i sa sazrijevanjem ostalih regija pa je tako pokazano da medijalni dio frontalnog korteksa sazrijeva kasnije (Huttenlocher i Dabholkar 1997). Gustoća sinapsi u medijalnom asocijativnom frontalnom korteksu doseže maksimum nakon druge godine života (Huttenlocher i Dabholkar 1997), a neuroni uključeni u asocijativne kortiko-kortikalne projekcije pokazuju prekomjernu produkciju sinapsi tijekom cijele adolescencije (Petanjek i sur. 2011). U posljednje se vrijeme više rabe i mjere funkcionalne povezanosti različitih regija. Tako je usporedba volumena regija povezanih s primarnim vidnim korteksom kroz prve dvije godine života pokazala da je on manji nego u somatosenzornih tijekom prve godine života, ali ne i u dobi od 2 godine. To upućuje na to da primarni somatosenzorički korteks sazrijeva ranije nego vidni (Lin i sur. 2008). Longitudinalna istraživanja pokazuju modalni obrazac promjena u korteksu tijekom djetinjstva (ali i poslije), koji uključuje stanjivanje većega broja kortikalnih područja – prije svega primarnoga senzomotoričkog korteksa, zatim sekundarnog, a onda se tijekom kasnijeg djetinjstva i adolescencije proces stanjivanja širi u **multimodalna asocijativna kortikalna područja**. Upravo se ove promjene dovode u vezu s kognitivnim razvojem. Primjerice, sposobnost dosjećanja informacija u vezi je s procjenama volumena frontalnog korteksa – što su obrasci sličniji onima koje nalazimo u odrasloj dobi, to su dječje sposobnosti dosjećanja veće (Sowell i sur. 2001). Promjene u debljini korteksa u funkciji vremena pokazale su se ključnom varijablom pri dovođenju u vezu inteligencije i neuralnih promjena. Za objašnjavanje kognitivnog razvoja, promjena vezana za dob važnija je od morfologije zatečene u jednoj točki mjerenja. Shaw i suradnici (2006) pratili su kohortu djece i pokazali da ona s visokim rezultatima na testovima inteligencije pokazuju velik porast u kortikalnoj debljini u ranom razdoblju, praćen velikim smanjivanjem debljine u istim tim područjima u kasnijem razdoblju. DTI istraživanja u djece idu u prilog ideji da su mikrostrukturne specifičnosti ovih puteva povezane s individualnim razlikama u izvedbi na kognitivnim zadacima na

kojima su djeca sve uspješnija u određenoj dobi, dakle u raznim neuropsihološkim domenama: vidna obrada, jezik, prostorno radno pamćenje, kognitivna kontrola odgovora i verbalna inteligencija.

Razvoj komunikacije počinje **neverbalnim oblicima**. U prethodnom poglavlju u okviru socioemotivnog razvoja i stvaranja privrženosti opisani su razvoj interakcije između djeteta i primarnog skrbnika te neurobiološki korelati te interakcije. Dodatno treba napomenuti da novorođenčad pokazuje spremnost na održavanje **kontakta očima** i usmjerivanje pažnje na **poseban govor** (prilagođeni govor skrbnika- posebna osjetljivost na podizanje i spuštanje intonacije glasa koji koriste odrasli kad govore s malom djecom), što je kulturalno univerzalna pojava, kada se majke u interakciji s djecom koriste prilagođenim govorom, specifične prozodije, višeg registra, bogatije intonacije i sporijeg tempa (Maričić i sur. 2012). U novorođenčeta je pri slušanju ovakvih pretjeranih govornih obrazaca izmjerena veća sinkronizacija na frontalno-centralno-parijetalnim lokacijama, kao i uvećani N250 evocirani odgovor (Zhang i sur. 2011). Pozitivan učinak takve komunikacije vidljiv je već u dvomjesečne dojenčadi koja pokazuje bolju fonetsku diskriminaciju (Liu i sur. 2009). Nadalje, istraživanja infracrvenom spektroskopijom pokazuju da je aktivacija medijalnoga prefrontalnog korteksa u novorođenčadi veća slušaju li majčin glas dok se koristi govorom usmjerenim na dijete nego kada rabi uobičajeni govor namijenjen odraslima (Saito i sur. 2007). Nadalje, već sam **kontakt očima** ili **smiješak** koji prethodi govoru može izazvati pojačan odgovor u medijalnom prefrontalnom korteksu i dovodi do visokofrekventne električne kortikalne aktivnosti u gama-spektru (Grossmann i sur. 2008), što sve upućuje na neodvojivost ovih socijalnih i afektivnih kognicija vezanih uz doživljaj. Osim toga što se takvim obraćanjem djeci facilitira usvajanje jezika (Senju i Csibra 2008; Singh i sur. 2004; Yoon i sur. 2008), ova usmjerenost djeteta na za sebe važne informacije odražava prvo pojavljivanje ranih oblika **svijesti o sebi** – koji razvojno prethode višim razinama svijesti koje nalazimo u starije djece i odraslih (Rochat 2011).

**Verbalna se komunikacija** razvija putem jezičnih sustava, gdje dolazi do kombinacije receptivnih i ekspresijskih elemenata. Ispad u bilo kojem od ovih elemenata može imati dalekosežne posljedice u svim ostalim (Watkins 2011). Međutim, u svim aspektima razvoja jezika, **receptivna funkcija** dolazi prije proiz-

vodnje (ekspresije). Tako je primjerice detekcija fonetskih obilježja materinskog jezika robusna i razvija se rano, ali je razdvajanje govora u odvojene riječi zahtjevnije i podložnije oštećenjima i problemima u nedonoščadi (Bosch 2011). Jezik je tipičan primjer, tzv. razvojni vremenski prozor u neurobiologiji (Bruer 2008; Knudsen 2004; Kuhl 2004). Međutim, nemaju svi aspekti jezika vremenski jednako definirane prozore. Kritično razdoblje za učenje fonetskih, leksičkih i sintaktičkih razina se razlikuje. Čini se da je kritično razdoblje za fonetsko usvajanje prije prve godine, a za sintaksu između 18 i 36 mjeseci. Vokabular se naglo širi oko **18. mjeseca** – ali ovo nije toliko vremenski ograničeno te se vokabular može širiti u bilo kojoj dobi. Preciznije određivanje „otvaranja“ i „zatvaranja“ tih prozora na neurobiološkoj razini za sada još nije moguće.

Utjecaj **socijalne interakcije**, a to uključuje i neverbalnu komunikaciju, na razvoj govora odavno je poznat, a neki noviji pristupi pokušavaju obuhvatiti sve razine na kojima socijalna interakcija facilitira usvajanje jezika, primjerice povećavanjem pažnje i pobudnosti, pružanjem informacija, osjećajem povezanosti i aktivacijom neuralnih mehanizama koji povezuju percepciju i radnju. Osim toga što interakcija s drugim osobama omogućuje stjecanje informacija koje su važne za usvajanje jezika, moguće je i da je socijalni kontekst isprepleten s učenjem jezika kroz neke temeljnije mehanizme (**hipoteza društvenog mozga**). Socijalna je interakcija nužna za razvoj govora u dojenčadi, a socijalno ponašanje pojedinoga djeteta povezano je s njegovom sposobnošću učenja novoga jezičnog materijala. Jezik je evoluirao zbog potrebe za društvenom komunikacijom i čini se vrlo vjerojatnim da jezik i društveni mozak imaju zajedničko evolucijsko podrijetlo (Adolphs 2003; Dunbar 2009; Pulvermüller 2005). Na tom tragu, neuroznanost jezika otprije istražuje zajedničke neuralne sustave percepcije i akcije, a otkriće sustava zrcalnih neurona dalo je dodatne poticaje za povezivanje ovih istraživačkih pravaca s onima koji se bave socijalnom kognicijom (Kuhl i Meltzoff 1996; Pulvermüller 2005; Rizzolatti 2005).

Kada se pojavljuje ta veza između recepcije i akcije? Istraživanja pokazuju da se u novorođenčadi, tromjesečne, šestomjesečne i dvanaestomjesečne dojenčadi pri slušanju različitih govornih uzoraka aktiviraju i neuralni sustavi uključeni u stvaranje govora (Imada i sur. 2006). Nadalje, sinkronizacija u aktivaciji receptivnih i motoričkih područja pojavljuje se u dojenčadi od

3 mjeseca nadalje – što je razdoblje kada dojenčad počinje proizvoditi zvukove nalik na samoglasnike.

Općenito, sinkronizacija moždane aktivnosti povezana je s kognitivnim sposobnostima. Evocirani potencijali u male djece pokazuju veću difuznost, a sazrijevanjem pojavljuje se veća lateralizacija u temporalnim područjima lijeve hemisfere (Conboy i sur. 2008; Durston i sur. 2002; Mills i sur. 1993, Mills i sur. 1997; Tamm i sur. 2002). Kako djeca svladavaju jezik, moždani se ritmovi mijenjaju. Gama-frekvencija moždanih valova (30 – 100 Hz) u stanju mirovanja dovedena je u vezu s ranim usvajanjem jezika i drugim kognitivnim vještinama do treće godine (Benasich i sur. 2008). Snaga u theta pojasnom području (4 – 7 Hz) dovedena je u vezu s kognitivnim naporom u odraslih, a i kod zadatka radnog pamćenja u osmomjesečne djece (Bell i Wolfe 2007).

## 2.5. Dob trčkarala i predškolska dob (2. – 5. godina)

Potkraj druge godine života u anatomsom i histokemijskom građom mozak se gotovo i ne može razlikovati od mozga odrasle osobe. U prosjeku, veličina je mozga na 80 – 90 % odraslih vrijednosti, a dendritičko stablo većine neurona potpuno odgovara odrasloj dobi. Većina neurokemijskih sustava također pokazuje stupanj aktivnosti blizu onomu u odrasloj dobi, a i mijelinizacija aksona pokazuje obrazac sličan odraslom. Ono što posebno dolazi do izražaja jest prekomjerman broj sinapsi, koji je u većini kortikalnih područja dvaput, pa čak i tripot veći nego u odrasloj dobi. Stupanj prekomjerne produkcije sinapsi korelira s funkcionalnom razinom kortikalne areje te je najviši u najsloženijim kortikalnim područjima. I u drugim dijelovima mozga postoji prekomjerna produkcija sinapsi, izuzevši kralježničnu moždinu i moždano deblo, ali je ona mnogo manja nego u kori velikoga mozga.

Zanimljivo je kako upravo u trenutku kada po kvantitativnim parametrima središnji živčani sustav poprima konture odrasloga, dolazi do pojave najsloženijih i čovjeku specifičnih kognitivnih i socioemocionalnih funkcija, a koje se posebno intenzivno razvijaju tijekom predškolskog razdoblja. To uključuje **meta-kogniciju**, tj. razvoj koncepta ljudskog uma, što je specifično ljudski korak i omogućuje normalan intelektualni razvoj tijekom školske dobi te završnu psihosocijalnu i kognitivnu maturaciju tijekom adolescen-

tne dobi. **Teorija uma** označuje da dijete ima svijest o sebi i svijest o drugima kao osobama. Na neuralnome planu, već u dobi od tri godine vidljiva je jasna razlika u neuralnoj aktivaciji ovisno o tome gleda li dijete film koji prikazuje tjelesna stanja druge osobe (npr. bol) spram filma koji prikazuje mentalna stanja te osobe (teorija uma), i, što je jasnija distinkcija aktivacije ovih dviju mreža, to ujedno dijete daje i zrelije interpretacije na bihevioralnoj razini (Richardson i sur 2018). Ovo je istraživanje također pokazalo da se funkcionalna specijalizacija spomenutih mreža kontinuirano zbiva sve do 12. godine, a neka druga istraživanja jasno pokazuju da se promjene u raspodjeli i organizaciji sive i bijele tvari u regijama zaduženima za funkcioniranje **tzv. društvenog mozga**, kao i njihova aktivacija pri rješavanju zadataka koji uključuju socijalnu kogniciju, događaju i do kasno u adolescenciju (Blakemore 2012; Petanjek i sur. 2019).

Kroz ovo razdoblje nastavljaju se mijelinizacija i blago povećanje ukupnoga broja sinapsi, a na selektivnim populacijama neurona vidljive su strukturne i molekularne promjene. Pojedine populacije neurona pokazuju značajan daljnji rast dendrita, primjerice asocijativni kortikalni neuroni koji povezuju više kortikalnih areja, imaju bogate intrakortikalne veze i posebno su brojni u najsloženijim kortikalnim područjima (Petanjek i sur. 2008, Petanjek i sur. 2019; Sedmak i sur. 2018). Čini se da upravo tijekom ranoga djetinjstva dolazi do selektivnih promjena na strateški važnim neuronima i pripadajućim projekcijama, a one omogućuju bolju integraciju u procesiranje informacija. To uključuje razvoj intrakortikalnih ekscitacijskih veza, razvoj projekcija kod neurona koji povezuju više kortikalnih područja te maturaciju specifičnih populacija GABA-ergičkih neurona. Upravo se kroz maturaciju selektivnih neuralnih elemenata koji su ključni da se omogući bolja integracija unutar kortikalne mreže može objasniti kontradikcija koja prati ovo razdoblje (2. – 6. godina), a to je diskrepancija između visoke razine funkcionalnih i niske razine strukturnih promjena. U tom razdoblju **masivne funkcionalne promjene** koje odražavaju dramatičnu ekspanziju u razvoju komunikacijskih funkcija, govora i drugih složenih kognitivnih funkcija, nisu praćene strukturnim promjenama, jer su u kvantitativnom smislu (veličinom dendritičkog stabla i brojem sinapsi) kortikalni krugovi gotovo dosegli odrasle vrijednosti već oko druge godine života.

## 2.6. Školska dob (6. – 12. godina)

Kasno djetinjstvo, tj. razdoblje osnovne škole, razdoblje je razvoja kada su strukturne i molekularne promjene u središnjemu živčanom sustavu najmanje izražene. To razdoblje najviše karakterizira prekomjeran broj sinapsi s obzirom na broj kasnije tijekom života. Unutar neuralnih krugova koji su povezani s najsloženijim psihološkim funkcijama tijekom promatranog razdoblja čak i ne dolazi do zamjetnog smanjenja broja od onoga (maksimalnog) koji je dosegnut tijekom prijašnjeg razdoblja. Iako nema daljnjeg rasta dendrita i povećanja broja sinapsi, ipak tijekom tog razdoblja postoji daljnji blagi rast volumena mozga, što se može povezati s nastavkom mijelinizacije, iako mnogo manjim intenzitetom nego što je to bilo tijekom dojenačke dobi i ranoga djetinjstva. Početkom puberteta, volumen mozga je 5 – 10 % veći nego što će biti u odrasloj dobi. Ove su promjene najvećim dijelom vezane za promjene volumena sive tvari moždane kore, a mogu se dovesti u vezu s finim podešavanjem sinaptičkih spojeva do kojega dolazi pod utjecajem okoline.

Istraživanja slikovnoga prikaza mozga u skladu su s rezultatima studija na postmoralnom materijalu, gdje su promjene u debljini i volumenu sive i bijele tvari opisane u određenim područjima moždane kore. Te se promjene mogu dovesti u vezu sa psihomotornim razvojem. Tako su Lu i suradnici (2007) pratili skupinu sedmogodišnjaka tijekom dvije godine i ustanovili da se u tom razdoblju događa stanjivanje dorzalnih područja frontalnog korteksa. Stupanj tog stanjivanja bio je povezan s razvojem fine motorike, dok je stanjivanje u područjima donjih dijelova frontalnog korteksa bilo povezano s poboljšanim fonološkim procesiranjem. I stupanj mijelinizacije bijele tvari povezan je s uspješnošću čitanja u djece školske dobi (Beaulieu i sur. 2005; Deutsch i sur. 2005; Nagy i sur. 2004; Niogi i McCandliss 2006). Nagy i suradnici (2004) gustoću bijele tvari u temporalnim režnjevima povezali su sa sposobnostima čitanja u djece i adolescenata, dok je gustoća vlakana u gornjim fronto-parijetalnim regijama bila povezana s izvedbom u zadacima prostornoga radnog pamćenja. Prostorno radno pamćenje prolazi značajne razvojne promjene tijekom cijelog djetinjstva, a čini se da područja lijevog fronto-parijetalnog korteksa i veze unutar gornjega longitudinalnog fascikulusa imaju veliku ulogu u tim procesima.

Iako je ovo razdoblje obilježeno samo manjim strukturnim promjenama, s obzirom na to da je broj

sinapsi veći od onoga koji će biti nakon završetka razvoja, stimulacija iz okoline kroz fino će podešavanje molekularne strukture sinaptičkih spojeva determinirati koje će sinapse biti eliminirane, a koje zadržane tijekom procesa eliminacije koji obilježava završetak razvoja mozga. Na ovaj način edukacija te obiteljsko i šire socijalno okruženje tijekom djetinjstva imaju ključnu ulogu u oblikovanju konačne arhitekture neuralne mreže.

Treba spomenuti da u spomenutom razdoblju razina psihosocijalne zrelosti nadmašuje intelektualne kapacitete, iako će fronto-limbičke projekcije doživjeti znatne promjene tijekom kasnijega razvojnog razdoblja.

## 2.7. Pubertet i rana adolescencija (12. – 16. godina)

Pubertet se dugo smatrao razdobljem kada dolazi do konačne strukturne i kemijske maturacije, kada se pod utjecajem hormonskih promjena smanjuje broj sinapsi i formira konačan oblik neuralne mreže. Također se smatralo da je utjecaj spolnih hormona na neuralnu mrežu mozga ključan za rizičan obrazac ponašanja koji karakterizira adolescentnu dob. Nastupanje puberteta povezano je s porastom spolnih hormona, koji imaju važne **organizacijske** (iako se prije smatralo da se organizacijski utjecaji događaju samo u prenatalnom razdoblju) i **aktivacijske** utjecaje na živčani sustav (Sisk i Zehr 2005). Izravna su istraživanja organizacijskih utjecaja spolnih hormona na ljudskom mozgu malobrojna (Lenroot i Giedd 2010; Neufang i sur. 2009; Peper i sur. 2009; Perrin i sur. 2009; Raznahan i sur. 2010), no spolno specifični utjecaji testosterona i estrogena uočeni su u **amigdalama** i **hipokampusu** (Neufang i sur. 2009). Kada se dob uzme u obzir, ukupan volumen sive tvari negativno je povezan s razinama estradiola u djevojčica, a pozitivno s razinama testosterona u dječaka (Peper i sur. 2009). O spolno dimorfnim strukturama i njihovim funkcijama više u tekstu koji slijedi.

S obzirom na dječju dob, u ovom se razdoblju znatno smanjuje broj sinapsi, ali tijekom ostatka adolescencije u područjima ključnima za procesiranje naj složenijih kognitivnih funkcija broj sinapsi još uvijek ostaje prilično iznad razine u odrasloj dobi. Stoga postoje znatne razlike u brzini smanjivanja broja sinapsi između različitih dijelova neuralne mreže. Posebno treba naglasiti da arhitektonika neuralne

mreže u **fronto-limbičkim projekcijama** tijekom ovog razdoblja još uvijek znatno odudara od one koja se nalazi nakon završetka razvoja. No, s druge strane, maturacija neuralnih krugova koji su vezani za intelektualne kapacitete zbiva se intenzivno pa je promatrano razdoblje obilježeno **slabijom emotivnom kontrolom** jer stupanj psihosocijalne maturacije ne prati ekspanziju intelektualnih kapaciteta.

Ove promjene u strukturi neuralne mreže pokazala su i istraživanja koje su se koristila metodama slikovnog prikaza mozga. U njima je pokazano kako postoje spolne razlike u vremenskoj dinamici opisanih promjena. U dugoročnom longitudinalnom istraživanju Gogtay i suradnika (2004) svake dvije godine skenirano je trinaestero zdrave djece u dobi od 4 do 21 godine. Pokazalo se da se volumen sive tvari u frontalnim i parijetalnim regijama razvija sličnom dinamikom: raste od 10. do 12. godine, a zatim se postupno smanjuje i to se može pratiti sve do rane odrasle dobi. Djevojčice su najveći volumen postigle otprilike godinu dana prije (s 11 godina) nego dječaci. Međutim, volumen sive tvari temporalnog režnja nastavio je rasti do 17. godine. U načelu je sazrijevanje sive tvari pratilo razvojnu sekvenciju: primarno somatosenzorno područje te dijelovi frontalnih (*gyrus precentralis*) i okcipitalnih režnjeva sazrijevali su najranije, a ostatak korteksa sazrijevao je u smjeru od parijetalnog prema frontalnom. Posljednje je sazrelo područje oko gornje temporalne vijuge, koja sadržava asocijativna područja nekoliko osjetnih modaliteta. Zanimljivo je da ova sekvencija odgovara sekvenciji pojavljivanja ovih regija u evolucijskom kontekstu.

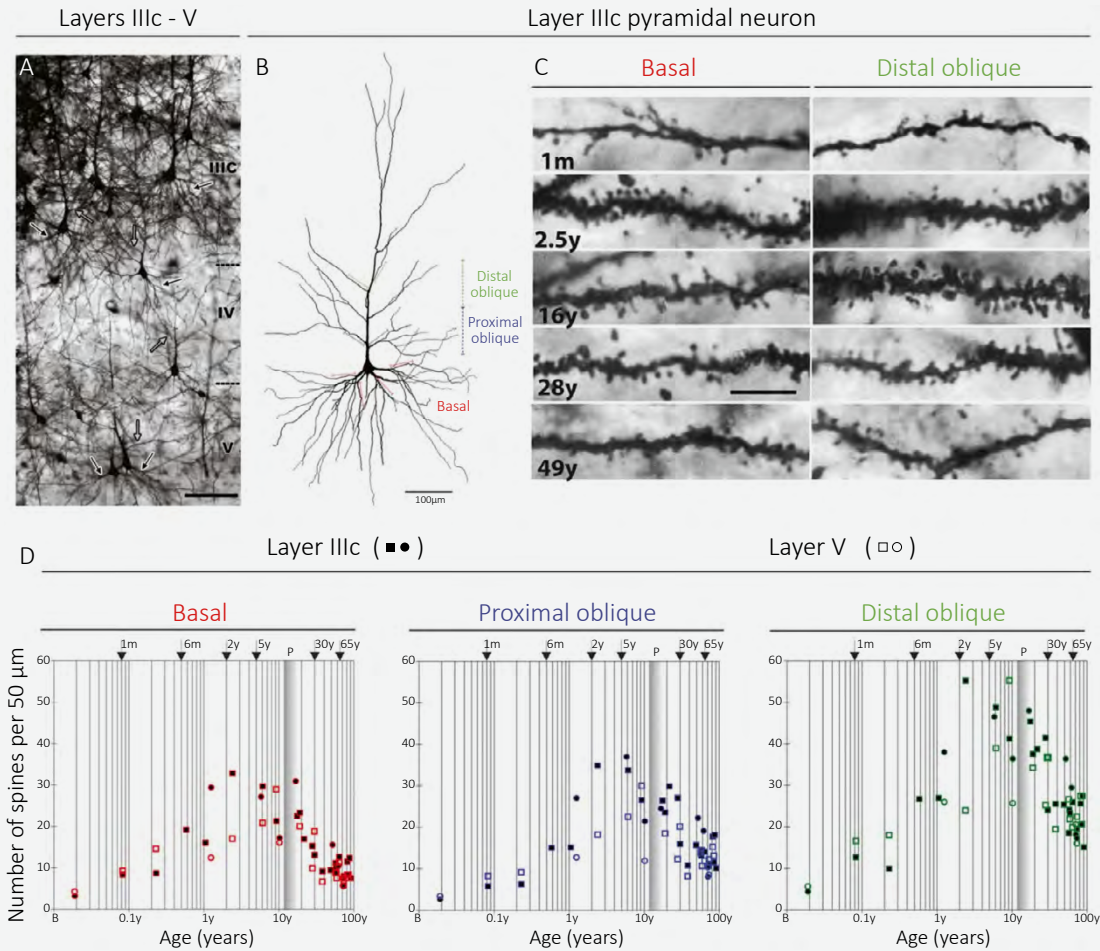
## 2.8. Adolescencija u užemu smislu i postadolescencija (16. – 25. godina)

Metodama slikovnog prikaza pokazano je kako nakon puberteta, tijekom preostalog razdoblja adolescencije, nastaju daljnje strukturne promjene u mozgu. Broj sinapsi u najvišim se asocijativnim područjima počinje znatno smanjivati tek poslije, u trećem desetljeću života (v. sliku 2.1.).

Dakle, ovakva sinaptička reorganizacija vezana je za **maturaciju fronto-limbičkih veza**, što se manifestira kroz psihosocijalnu maturaciju. To također pokazuje produženu plastičnost kortikalne neuralne mreže koja je specifična i svojstvena samo čovjeku, čak i u usporedbi s čovjekolikim majmunima. Najvažnija struktura u **reguliranju emocija** jest **amigdala** koja

**Slika 2.1.**
**Promjene u gustoći dendritičkih trnova na velikim piramidnim neuronima slojeva III. c i V. u prefrontalnom korteksu čovjeka nakon rođenja.**

Slika preuzeta iz rada Petanjek i sur. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2011; 108(32): 13281-6.



**Legenda:** Prikazane promjene u gustoći dendritičkih trnova na velikim piramidnim neuronima slojeva III. c i V. u prefrontalnom korteksu čovjeka nakon rođenja. Reprezentativne fotografije piramidnih neurona sloja III. c i V. u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu osobe u dobi od 16 godina impregnirane su rapid Golgi metodom. Crne strelice pokazuju bazalne, a sive kose dendrite. (B) Rekonstrukcija piramidnog neurona sloja III. c u osobe od 49 godina NeuroLucida programom pokazuje odabrana mjesta na kojima je provedeno mjerenje broja dendritičkih trnova (dužina mjenog segmenta iznosi 50 μm): distalni apikalni kosi dendrit (zeleno), proksimalni apikalni kosi dendrit (plavo) i bazalni dendrit (crveno). (A-B; mjerka: 100 μm) (C) Reprezentativne fotografije piramidnih neurona sloja III. c u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu na velikom povećanju pokazuju bazalne dendrite (*lijevo*) i distalne apikalne kose dendrite (*desno*) u različitim stadijima: dijete od 1 mjeseca, dijete od 2,5 godina, 16 godina, 28 godina i 49 godina. (mjerka: 10 μm) (D) Grafovi pokazuju broj trnova piramidnih neurona dorzolateralnoga prefrontalnog korteksa u prvih 50 μm segmenta bazalnih dendrita nakon prve bifurkacije (crveno); kosih dendrita koji izlaze u proksimalnom dijelu, tj. početnih 100 μm apikalnog dendrita (plavo); i apikalne kose dendrite koji izlaze distalnije, u sljedećih 100 μm apikalnog dendrita (zeleno) u sloju III. c (puni kružići) i sloju V. (prazni kružići). Kvadratići predočuju muškarce, a kružići žene. Postnatalno je razdoblje prikazano logaritamskom skalom. Pubertet je označen osjenčanim stupcem. B, rođenje (4. postnatalni dan); P, pubertet.

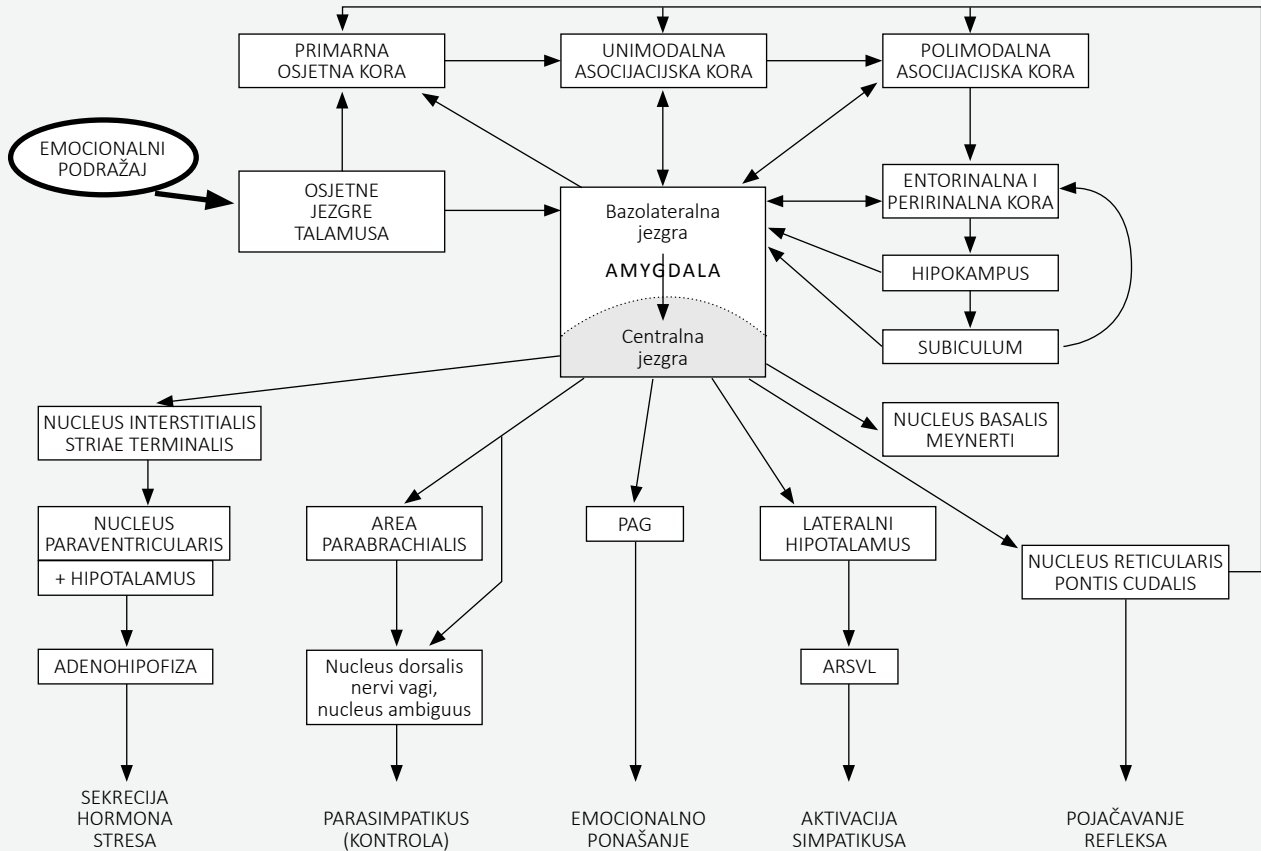
se nalazi u dubini moždanih hemisfera i dio je limbickog sustava, ali pokazuje složenu interakciju sa svim asocijativnim područjima kore velikoga mozga (v. sliku 2.2.).

Dakle, slika donosi shematski prikaz ulaznih i izlaznih projekcija amigdala, strukture ključne u **procesiranju straha i emocionalnih izraza lica**. Stoga je jasno kako prije potpune maturacije asocijativnih područja

Slika 2.2.

**Shematski prikaz ulaznih i izlaznih projekcija amigdala.**

Slika preuzeta uz dopuštenje iz udžbenika Judaš M, Kostović I, ur. Temelji neuroznanosti. Zagreb: MD; 1997, str. 403



**Legenda:** Raznovrsne supkortikalne i kortikalne strukture dostavljaju aferentne informacije u bazolateralni dio amigdala. Intraamigdaloidne veze prenose informaciju na centralnu jezgru amigdala, a ona posredstvom svojih eferentnih projekcija upravlja aktivnošću niza autonomnih, endokrinih i somatskih struktura.

neće doći do dobre regulacije emocija i prikladnog usmjerivanja nagonskog ponašanja.

Zanimljivo je kako su u razdoblju od puberteta pa do tridesete godine života strukturne i funkcionalne promjene koje se mogu zabilježiti metodama slikovnog prikaza izraženije nego promjene koje se mogu zabilježiti tijekom školskog razdoblja. Proučavajući paralelnu i perpendikularnu difuziju u putevima bijele tvari, Ashtari i suradnici (2011) pokazali su da se u adolescenata povećavaju gustoća i paralelna difuznost vlakana, ali nema promjena u perpendikularnoj difuznosti (što se uočava u ranijoj dobi). Obje vrste difuznosti u području fascikulusa arkuatusa korelirale su s testom inteligencije (test informiranosti) i mjerama semantičkog pamćenja. Lee i suradnici (2007) pokazali

su da je povećana gustoća sive tvari bilateralno u supra-marginalnim vijugama povezana s većim vokabularom u adolescenata. Nejasno je, doduše, je li riječ o neuroplastičnim promjenama vezanima uz aktivnost ili prethodno postojeću prednost neuralne arhitekture.

## 2.9. Interakcija nasljeđa i okolinskih čimbenika tijekom razvoja arhitekture neuralne mreže

Glavno pitanje koje prati strukturni razvoj mozga jest u kojoj mjeri vanjski čimbenici utječu na dinamiku i smjer razvojnih promjena u arhitektonici neuralne mreže. Nekoliko se nedavnih istraživanja usmjerilo na ispitivanje kakva je korelacija plastičnih promjena u



specifičnim zonama bijele i sive tvari nakon intenzivnih intervencija i bihevioralnih treninga. Skupina mladih ljudi učila je žonglirati, nakon čega je izmjeren porast u volumenu sive tvari u medijalnim temporalnim režnjevima objiju hemisfere te u lijevom posteriornom intraparijetalnom sulkusu, području uključenom u okulomotoričku koordinaciju (Draganski i sur. 2004; Scholz i sur. 2009). Nadalje, treninzi radnog pamćenja dovode do mikrostrukturnih promjena bijele tvari ispod intraparijetalnog sulkusa i anteriornog korpusa kalozuma, pri čemu duljina treninga korelira sa stupnjem promjena (Takeuchi i sur. 2010). Među rijetkim istraživanjima koja su provjeravala utjecaj treninga na strukturne promjene u djece jest jedno u kojemu su djeca u dobi od 8 do 10 godina, loši čitači, prošla kroz 100 sati intenzivnog treninga čitanja te je uz bihevioralne mjere poboljšane izvedbe izmjeren i znatan porast u masi bijele tvari u prednjem centru semiovale lijeve hemisfere (Keller i Just 2009).

Interakcije između **genskog programiranja i utjecaja postnatalne okoline** dobro su poznate kao važan biomedicinski i socijalni koncept (Petanjek i sur. 2011). Iako razvoj svake individue pokreće „nasljeđe“, tj. njegova genska struktura, moderna su istraživanja jasno pokazala kolika je važnost utjecaja skrbnika i socijalnog okruženja te edukacije, ali i ostalih okolinskih čimbenika u oblikovanju neuralne mreže mozga i, posljedično, strukture uma svake osobe (Amso 2006). Nevjerojatna ekspanzija genetskih studija, studija na postmortalnom materijalu i studija slikovnog prikaza mozga u čovjeka i drugih primata, ali i brojna eksperimentalna istraživanja na laboratorijskim životinjama koja su provedena u posljednja tri desetljeća, utjecali su na promjenu gledišta o „nature-nurture“, tj. „gene-environment“ postavci. Pokazalo se da je prijašnji koncept koji definira u kojoj je mjeri razvoj pojedinih funkcija ovisan o genskim, a u kojoj mjeri o okolinskim čimbenicima, pogrešno postavljen. Rezultati su jasno pokazali da se razvoj arhitekture neuralne mreže, koji čini biološku osnovu naše osobnosti, oblikuje kroz nerazdvojivu interakciju genskih i okolinskih čimbenika. Prije se također smatralo kako su biološke odrednice prenatalnog razvoja neuralnih krugova moždane kore predominantno naslijeđene i stoga relativno neovisne o utjecaju okolinskih čimbenika. Danas je poznato da je utjecaj okolinskih čimbenika, i to u uvjetima gdje ne postoji neki patološki supstrat, uglavnom neovisan o okolinskim čimbenicima samo tijekom najranijih razdoblja fetalnog razvoja. Već tijekom **dru-**

**goga tromjesjeća trudnoće** započinje interakcija **genskih i okolinskih čimbenika**, koja determinira razvoj arhitekture neuralne mreže. Zanimljivo je da se već tada utjecaj iz okoline može odraziti na razvoj i onih dijelova neuralne mreže koji obrađuju **najsloženije psihološke funkcije** koje sazrijevaju kasno tijekom postnatalnog razdoblja. Tako je pokazano da se u genski identičnih jedinki i suboptimalno fetalno okruženje može odraziti na strukturu moždane kore i, zanimljivo, najviše na one evolucijski novije dijelove koji procesiraju najsloženije funkcije i koji imaju najdulji razvoj (Raznahan i sur. 2012). I ne samo to, eksperimentalna i epidemiološka istraživanja pokazala su kako se prenatalna događanja mogu odraziti na procese starenja (Petanjek i sur. 2011).

**Utjecaj okoline** postaje posebno važan nakon rođenja. Istraživanja su pokazala da u osoba s višim stupnjem inteligencije (IQ viši od 110) edukacija i vježba jako utječu na strukturnu reorganizaciju dijelova neuralne mreže koji kasno sazrijevaju i procesiraju najsloženije kognitivne funkcije. Također, podatci pokazuju kako je u visoko inteligentnih osoba ukupno gensko nasljeđe povezano s povećanom kortikalnom plastičnošću. U njih je na neurokognitivni ishod napose utjecala postnatalna stimulacija iz okoline (Schnack i sur. 2015). Suboptimalni uvjeti mogu utjecati na finu strukturu neuralne mreže (npr. rast dendrita) u fetusa i tijekom prvih dviju godina života te na taj način smanjivati osjetljivost asocijativnih krugova na stimulaciju i ograničiti krajnje kognitivne mogućnosti do granice ispod predodređenoga genskog potencijala (Whittle i sur. 2013). U slučajevima koji su praćeni genskim smetnjama, suboptimalni uvjeti za fetus mogu biti ključan čimbenik koji promiče izravno stvaranje abnormalnih krugova i mogu biti odgovorni za neuropsihijatrijske poremećaje koji se pojavljuju kasnije ili biti uzrokom ograničenih kognitivnih sposobnosti. Izrazito produženi razvoj s konačnom maturacijom kortikalnih neuralnih krugova u trećem životnom desetljeću također uvelike produžuje razdoblje neuralne vulnerabilnosti zato što povećanje složenosti i jačine molekularnih i staničnih interakcija povećava broj potencijalno osjetljivih događanja koja mogu biti poremećena.

Biološku osnovu **razvojne plastičnosti kore velikoga mozga** čovjeka i ostalih primata čini razvojno događanje u kojemu se sinapse prvo pretjerano stvaraju, nakon čega se u vrijeme puberteta i poslije adolescencije njihov broj smanjuje na konačne vrijednosti. Ovaj fenomen, kao i eksperimentalni podatci u labora-

torijskih životinja, doveli su do uspostave hipoteze **selektivne eliminacije sinapsi**. Ona podrazumijeva da tijekom razdoblja pretjerane produkcije sinapsi neuralna aktivnost modulira molekularnu strukturu individualnih sinapsi te na taj način determinira koje će od njih ostati, a koje će biti uklonjene iz neuralne mreže (Changeux i Danchin 1976). Obrazac selektivne eliminacije prekobrojnih sinapsi i identifikacija završetka razdoblja u kojemu se ona odigrava vrlo je važan zbog toga što utječe na uspostavu kognitivnih sposobnosti i na duljinu trajanja razdoblja u kojemu je omogućeno optimalno učenje novog jezika i matematičkih vještina, kao i promjena osobnosti iz razvojne faze prema odrasloj (Wixted i sur. 2018). Ovdje posebno treba napomenuti kako vrhunac ekspresije gena, koja regulira razvoj neurona i povezuje se s poremećajima kao što je shizofrenija, u čovjeka nastupa upravo u dobi između 15. i 25. godine života. Podatci o pretjeranom stvaranju i kasnijem uklanjanju sinapsi na dendritičkim trnovima u skladu su i s komparativnim istraživanjima ekspresije mRNA u prefrontalnom korteksu. Ona je pokazala dramatične razlike u transkriptomskim profilima čovjeka i čovjekolikih majmuna koje se odnose na to da je u čovjeka ekspresija odgođena sve do u treće desetljeće života (Liu i sur. 2012). Produljena razvojna plastičnost u asocijativnim područjima kore velikoga mozga omogućuje u ljudi oblikovanje krugova koji će omogućiti najsloženije psihološke funkcije, ali je isto tako pogodna za stvaranje abnormalnih neuronskih krugova koji se mogu manifestirati pojavom neuropsihijatrijskih poremećaja.

## 2.10. Spolna diferencijacija ljudskog mozga i muško-ženske razlike?

Većina spolnih razlika (koje su trajne i nepromjenjive) u čovjekovu mozgu uspostavlja se tijekom ograničenoga razvojnog prozora djelovanjem gonadalnih steroida. Općenito, spolne razlike u mozgu jesu one **vezane za reprodukciju**. Spolne razlike koje se ne odnose na reprodukciju, bihevioralne ili anatomske, minimalne su i vrlo varijabilne, s iznimkom agresije (koje je ipak vezana za reprodukciju – primjerice natjecanje za partnere i resurse, majčinska agresija i slično). Spolne razlike mogu se zamijetiti u spoznaji, stresu i anksioznosti, preferencijama u hrani, kretanju, pa čak i u oštini vida. Međutim, spolne razlike imaju tendenciju da budu alomorfne, što znači da postoji velik broj preklapanja među spolovima, za razliku od onih spol-

nih razlika koje su uistinu dimorfne i obično izravno relevantne za reprodukciju. No vrlo malo znamo o neuralnoj osnovi spolnih razlika.

Proces **spolne diferencijacije mozga** složena je interakcija neurona u razvoju i okoliša koji čine hormoni djeteta, ali i majke te nutrijenti i ostale kemijske tvari koje prolaze placentalnu barijeru. U 6. tjednu trudnoće testisi i ovariji su razvijeni, a paradigma koju je postavio Phoenix i sur. (1959) nalaže da su promjene nastale u ovom razdoblju ključne i nepromjenjive u smislu spolne diferencijacije mozga koja slijedi sredinom trudnoće.

Tijekom fetalnog razvoja mozak je pod utjecajem spolnih hormona – testosterona, estrogena i progesterona (McCarthy i sur. 2012; Swaab 2004) i od sredine trudnoće živčani sustav ima razvijene receptore za svaki od tih hormona (Chung 2003). U dječaka postoje dva stadija u kojima testosteron doseže visoke koncentracije u serumu fetusa, prvi između 12. i 18. te drugi između 34. i 41. tjedna trudnoće (Finegan i sur. 1989). Nakon rođenja, u prva tri mjeseca života, razine spolnih hormona (i estrogena i progesterona) rastu zbog prestanka inhibicije uzrokovane alfa-fetoproteinom (AFP), i u ljudi *sex hormone-binding globulina* (SHBG), čije su koncentracije visoke u trudnoći.

Istraživanja u glodavaca pokazala su da, osim utjecaja **testosterona** na androgene receptore u mozgu, do maskulinizacije i defeminizacije mozga dolazi i zbog utjecaja **estradiola** na estrogenske receptore alfa (Arnold i Gorski 1984). U ovom su razdoblju ženke zaštićene od utjecaja spomenutog hormona (i majčinih estrogena) visokim koncentracijama alfa-fetoproteina (AFP) koji veže cirkulirajuće estrogene u najranijim stadijima razvoja (Bakker i sur. 2006; Turano 2019). I u ljudi je pokazano da maskulinizacija mozga nastaje pod utjecajem ne samo testosterona nego i estrogena konvertiranih iz testosterona aromatazom (Bakker i sur. 2006; Chung 2003). Iako unatrag nekoliko godina postoje studije koje preispituju ovu tvrdnju, istraživanja upućuju na dvije činjenice – da prisutnost estrogena u vrijeme diferencijacije mozga utječe na pojačanu maskulinizaciju ženskog mozga i da SHBG ima visok afinitet za endogene estrogene, a nizak ili gotovo nikakav za ksenoestrogene, čime bi se ostvarila mogućnost i jatrogene maskulinizacije ženskog mozga. Razina alfa-fetoproteina u prvim postnatalnim danima naglo pada, a ovarijski hormoni počinju sudjelovati u složenim procesima daljnjeg sazrijevanja mozga (Fitch i Denenberg 1998).

Kako su razvoj gonada i spolna diferencijacija mozga vremenski razdvojeni procesi (pri čemu se gonade razvijaju u prva tri mjeseca trudnoće) vanjski čimbenici utječu neovisno na svaki od ovih procesa. Prenatalne razine spolnih hormona izravno utječu na diferencijaciju gonada i mozga. Otpuštanjem gonadalnih steroida mozak se diferencira u određenom smjeru (bilo kakve promjene u njihovim razinama potencijalno utječu na smjer u kojemu će se mozak diferencirati!) (Reiner 1999; Swaab 2004, Swaab 2007). Prva očita razlika u mozgu prisutna je već pri rođenju i odnosi se na težinu samog organa. U odraslih ljudi strukturne razlike između ženskog i muškog mozga postoje i na makroskopskoj i na mikroskopskoj razini (Alonso-Nanclares i sur. 2008; Goldstein i sur. 2001; Swaab i Hofman 1984). Pri tome su raspored i gustoća ciljnih receptora različiti u ženskom, odnosno u muškom mozgu.

Vežanjem neurosteroida na estrogenske receptore nastaju raznovrsne promjene u funkcioniranju stanice, od morfoloških promjena na samoj površini stanice, pa sve do promjena u izražavanju genetskog koda, što ima širok spektar posljedica na funkcioniranje stanice (McEwen i sur. 1998). Estrogenski receptori pronađeni su u različitim dijelovima mozga: hipotalamusu (pogotovo preoptičkom području), septumu, hipokampusu, amigdalama i orbito-frontalnom korteksu. Estradiol pozitivno utječe na veličinu, volumen, broj i oblik neurona, ali i na gustoću njihovih dendrita i broj sinaptičkih veza s ostalim stanicama. U odraslih je primijećen i učinak estradiola na ekscitabilnost membrane, gustoću receptora i razine neurotransmitora. Primjeri takvih učinaka postoje i u novorođenčeta, a uključuju promjene u proteinima koji vežu kalcij, razinama GABA i glutamata, enzimske aktivnosti. Razvojne promjene u fiziologiji posredovane estradiolom vjerojatna su mehanička osnova za uspostavljanje mnogih trajnih morfoloških spolnih razlika, ali se takve uzročne veze rijetko istražuju.

Utjecaji **androgena i estrogena** očituju se dakle u različitim dijelovima mozga i u različitim razdobljima u razvoju živčanog sustava, pri čemu je kritično razdoblje utjecaja androgena u **prenatalnom razvoju**, dok je kritično razdoblje za očitovanje utjecaja ovarijskih hormona **rano postnatalno razdoblje**.

Strukturno, spolne razlike u mozgu mogu se kategorizirati kao volumetrijske, što upućuje na to da je regija veća u jednom spolu s obzirom na drugi, ili sinaptičke, što znači da se tip ili količina sinapsi ili broj projekcija razlikuje između muškaraca i žena. Fizio-

loški, spolne razlike u mozgu jesu one koje se odnose na količinu neurotransmitora, ili intrinzičnu ekscitabilnost pojedinih klasa neurona.

Mnogo je istraživanja posvećeno spolno dimorfnim jezgrama, nucleus interstitialis striae terminalis (BNST, *bed nucleus of stria terminalis*), i jednoj od četiri preoptičkih jezgara prednjeg dijela hipotalamusa (INAH-3, *interstitial nuclei of the anterior hypothalamus*). Među najistraživanijim spolno dimorfnim neuralnim strukturama jest preoptička jezgra hipotalamusa koja je u mužjaka raznih glodavaca i primata i do osam puta veća nego u ženki (Fitch i Denenberg 1998) (v. sliku 2.3.).

Dakle, na slici je dan **prikaz smještaja spolno dimorfne jezgre u odnosu prema drugim strukturama preoptičkog područja hipotalamusa**. Spolne razlike u veličini jezgre s analognom funkcijom u ljudi (INAH-3) su manje, ali također postoje, te je ona oko dva i pol puta veća u muškaraca nego u žena (LeVay 1993). Veličina obiju, BNST i INAH-3, i broj neurona u osoba s rodnom disforijom odgovaraju rodnom identitetu, a ne spolu (Garcia-Falgueras i Swaab 2008; Zhou i sur. 1995).

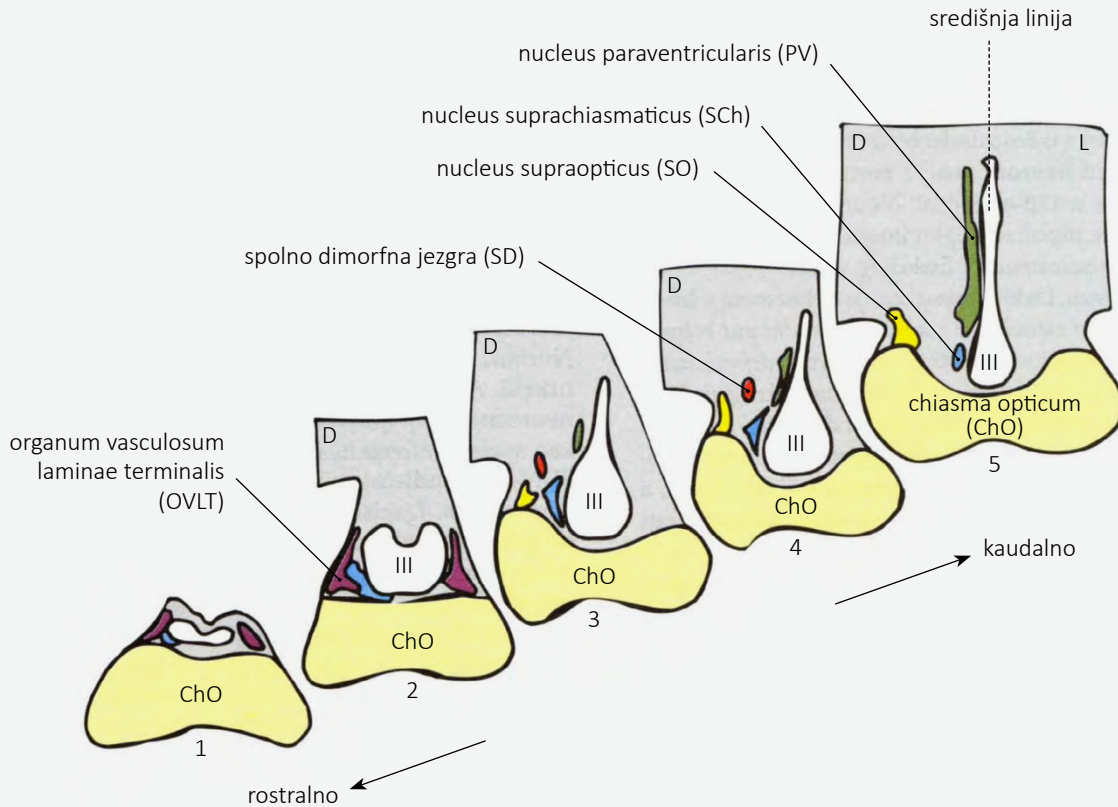
Ljudska SDN-POA (engl. *sexually dimorphic nucleus of the preoptic area*) uočava se kao zasebna jezgra već u fetusa sredinom trudnoće (kad u mozgu nema ni estrogenskih, ni androgenskih, ni progestinskih receptora!). No ta jezgra sadržava maksimalan broj neurona tek između 2. i 4. godine života. Štoviše, spolni se dimorfizam počne razvijati tek nakon tog razdoblja jer se i broj neurona i volumen SDN-POA u žena počnu smanjivati, a u muškaraca ostaju postojani sve do otprilike 50. godine života. Ako su žene izložene većim razinama estrogena, njihova SDN-POA postaje veća. Ukratko, spolni dimorfizam ljudske SDN-POA uspostavlja se kasno postnatalno, tek nakon 4. godine života, a u štakora tijekom prvih 10 dana života, a uzrokovan je mnogo izraženijom pojavom programirane smrti stanica u tom području ženskog hipotalamusa.

Prema klasičnoj Dörnerovoj androgenoj hipotezi, strukturna spolna diferencijacija ljudskog hipotalamusa odigrava se između 4. i 7. mjeseca trudnoće. Glavni Dörnerovi argumenti za takvu hipotezu jesu: a) u tom fetalnom razdoblju već se jasno raspoznaje citarhitektonska podjela hipotalamusa na jezgre i b) proces proliferacije hipotalamičnih neurona potpuno se dovrši do kraja 7. mjeseca trudnoće. Međutim, tek su relativno nedavno pojedini autori (Swaab 2007) dokazali da glavni mehanizam spolne diferencijacije mož-

**Slika 2.3.**

**Prikaz smještaja spolno dimorfne jezgre u odnosu prema drugim strukturama preoptičkog područja hipotalamusa.**

Slika preuzeta uz dopuštenje iz udžbenika Judaš M, Kostović I, ur. Temelji neuroznanosti. Zagreb: MD; 1997, str. 407



**Legenda:** Spolno dimorfna jezgra (SD), *nucleus supraopticus*, *nucleus paraventricularis*, *nucleus suprachiasmaticus* (endogeni cirkadijurni sat), *organum vasculosum laminae terminalis* (OVL).

danih struktura vjerojatno nije proliferacija, nego je to odabirna i programirana smrt stanica – a to je u ljudskoj SDN-POA kasni postnatalni proces!

Osim u već navedenim razlikama u BNST INAH-3, postoje i razlike u drugim strukturama, kao što su *corpus callosum*, *commisura anterior*, *adhesio interthalamica* i *corpora mamillaria* (Allen i Gorski 1991; Swaab 2003).

Razvojem neinvazivnih tehnika funkcionalnog oslikavanja mozga broj istraživanja spolnih razlika u aktivaciji mozga toliko je porastao da bi njihov sustavan prikaz uvelike premašivao doseg ovog poglavlja: od rješavanja kognitivnih zadataka, procesiranja lica (istog ili suprotnog spola) do reakcija na dječji plač i donošenja ekonomskih odluka – gotovo da nema područja u kojem nisu pronađene neke spolne razlike u neuralnoj aktivaciji. Nažalost, metodološki nedostaci ovakvih istraživanja, poput malih uzoraka i rijet-

kih pokušaja replikacije nalaza, poprilično ograničavaju mogućnost njihove generalizacije. Bitno je još jednom napomenuti kako su te razlike alomorfne uz visok stupanj preklapanja vrijednosti između spolova, a vrlo često samo uz prisutnu tendenciju razlikama, no bez statističke značajnosti.

### 2.11. Upute za roditelje/nastavnike

- ✓ Predreorganizijsko razdoblje obuhvaća razdoblje prvog i drugog tromjesečja trudnoće (do 24./28. tjedna), a karakterizirano je progresivnim događanjima vezanima za temeljne histogenetske procese mozga: proliferacija, tj. stvaranje neurona; migracija, tj. putovanje od mjesta stvaranja do konačnog odredišta; diferencijacija, tj. rast dendrita i aksona.

- ✓ Posljednja je trećina trudnoće razdoblje najbolje razvijenosti prolaznih fetalnih oblika organizacije mozga; najizraženija je pojava fetalnih kortikalnih slojeva i neurona, prolaznih oblika organizacije kortikalnih krugova, vidljive su prolazne supkortikalne strukture, kao i prolazna ekspresija neurotransmitora.
- ✓ Rođenje nije točka razgraničenja između dvaju razvojnih stadija, nego zadnje tromjesečje trudnoće i prvih nekoliko mjeseci života nakon rođenja čine jedinstveno razdoblje strukturnog razvoja kore velikoga mozga, a vidljiv je i kontinuitet funkcionalnog razvoja kroz to razdoblje.
- ✓ U prvim dvjema godinama života događa se intenzivan rast dendrita i sinaptogeneza (uspostava veza između neurona), a pred kraj druge godine života makroskopska i mikroskopska obilježja mozga ne odudaraju znatnije od onoga u odrasloj dobi.
- ✓ Interakcija sa skrbnikom tijekom prvih dviju godina života posebno je važna za razvoj neuralnih krugova povezanih uz socio-emocionalne funkcije: neuroznanstvene spoznaje pokazuju kako deprivacija od prikladnog emotivnog okruženja u ovoj dobi može dovesti do trajne dezorganizacije ovih neuralnih krugova i nemogućnosti prikladnoga emotivnog i socijalnog odgovora.
- ✓ Posebno intenzivan razvoj najsloženijih (čovjeku specifičnih) kognitivnih funkcija, a koje uključuju razvoj jezika, razvoj „teorije uma“ i komunikacijskih sposobnosti, zbiva se u razdoblju od 2. do 6. godine života: u tom razdoblju nema znatnijeg povećanja u složenosti same strukture mozga, ali se događa maturacija neuralnih elemenata koji omogućuju bolju integraciju u procesiranje.
- ✓ Danas mnogi podatci govore u prilog spolnog dimorfizma mozga.

## 2.12. Često postavljena pitanja

■ **PITANJE:** Mogu li se prenatalno pretpostaviti „više“ moždane funkcije kao što su emocionalnost i kognicija, i koji bi neuroznanstveni korelati bili odgovorni za to?

ODGOVOR: Razvoj sensorike i motorike u fetusa osnova je za razvoj kognitivnih funkcija pa je tako dijete već prenatalno sposobno razlikovati majčin glas od glasova ostalih osoba. Posebno je za razvoj viših moždanih funkcija bitan razvoj sustava koji su vezani uz procesiranje emocija, pri čemu najvažniju ulogu imaju amigdala, kao i pamćenja, gdje najveću ulogu ima hipokampus. Obje strukture dosegnule su visok stupanj maturacije i diferencijacije neurona i prije rođenja.

■ **PITANJE:** Zašto su pri razvoju mozga toliko važni posljednje tromjesečje trudnoće, porođaj i dojenačko razdoblje do otprilike šestog mjeseca života?

ODGOVOR: To je razdoblje stadij najbržeg rasta mozga. Obilježava ga visok stupanj razvijenosti prolaznih fetalnih struktura povezanih s prolaznim oblicima ponašanja fetusa. Istodobno, glavni neuralni krugovi (koji uključuju piramidne neurone koji se projiciraju supkortikalno, ali i one koji uspostavljaju kortiko-kortikalne veze) intenzivno se razvijaju i dosežu visoku funkcionalnu razinu oko trećeg mjeseca života. U tom razdoblju polako nestaju fetalni obrasci motoričkog ponašanja.

■ **PITANJE:** Zašto su mentalni procesi posljedica interakcije unutar neuralne mreže kore velikoga mozga?

ODGOVOR: Različite regije mozga nisu odgovorne za određene mentalne procese, nego su elementarne jedinice u kojima se oni obrađuju. Percepcija, pokreti, jezik, misao, pamćenje i emocija mogući su međusobnim vezama serijski ili paralelno spojenih neuralnih mreža.

■ **PITANJE:** Možemo li danas reći da postoji „muški“ i „ženski“ mozak?

ODGOVOR: Većina spolnih razlika (koje su trajne i nepromjenjive) u čovjekovu mozgu uspostavlja se tijekom ograničenoga razvojnog prozora djelovanjem gonadalnih steroida. Općenito, spolne razlike u mozgu jesu one **vezane za reprodukciju**. Spolne razlike koje se ne odnose na reprodukciju, bihevioralne ili anatomске, minimalne su i vrlo varijabilne, s iznimkom agresije. Spolne razlike mogu se zamijetiti u spoznaji, stresu

i anksioznosti, preferencijama u hrani, kretanju, pa čak i u oštini vida. Međutim, spolne razlike imaju tendenciju da budu alomorfne, što znači da postoji velik broj preklapanja među spolovima, za razliku od onih spolnih razlika koje su uistinu dimorfne i obično izravno relevantne za reprodukciju. No vrlo malo znamo o neuralnoj osnovi spolnih razlika. Zanimljivo je da psiholozi ili paleoantropolozi tvrde da spolni dimorfizam u građi mozga postoji, dok neuroanatom i razvojni neurobiolozi spolni dimorfizam ne uspijevaju potpuno jednoznačno dokazati.

### 2.13. Pitanja

- 1 Navedite neuroznanstvene korelate s obzirom na pojedine funkcije fetusa.
- 2 Navedite neuroznanstvene korelate emocionalnog razvoja u prvim dvjema godinama djetetova života.
- 3 Navedite neuroznanstvene korelate kognitivnog razvoja u prvim dvjema godinama djetetova života.
- 4 Navedite definiciju neuralne mreže velikog mozga i objasnite njihovu povezanost s mentalnim procesima.
- 5 Navedite moguće neuroznanstvene korelate seksualnog dimorfizma mozga.

### 2.14. LITERATURA

1. *Adolphs R.* Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(3):165-78.
2. *Ainsworth MDS.* Attachment and dependency: A comparison. U: *Gewirtz JL*, ur. *Attachment and dependency*. Washington, DC: V. H. Winston and Sons; 1972.
3. *Ainsworth MDS.* The development of infant-mother attachment. U: *Caldwell BM, Ricciuti HN*, ur. *Review of child development research (Vol. 3)*. Chicago: University of Chicago Press; 1973.
4. *Ainsworth MDS.* Attachment as related to mother infant interaction. U: *Rosenblatt J, Hinde R, Beer C, Busnel M*, ur. *Advances in the study of behavior (Vol. 9)*. New York: Academic Press; 1979.
5. *Allen LS, Gorski RA.* Sexual dimorphism of the anterior commissure and massa intermedia of the human brain. *J Comp Neurol* 1991;312:97-104.
6. *Alonso-Nanclares L, Gonzalez-Soriano J, Rodriguez JR i sur.* Gender differences in human cortical synaptic density. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:14615-4619.
7. *Amso D, Casey BJ.* Beyond what develops when neuroimaging may inform how cognition changes with development. *Current Directions in Psychological Science* 2006;15: 24-29.
8. *Arnold AP, Gorski RA.* Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:413-442.
9. *Ashtari M, Avants B, Cyckowski L i sur.* Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *Journal of psychiatric research* 2011; 45(8): 1055-1066. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.01.004
10. *Aslin R, Jusczyk P, Pisoni D.* Speech and auditory processing during infancy: Constraints on and precursors to language. U: *Damon W (Series ur), Kuhn D, Siegler R (Vol. ur)*, *Handbook of child psychology: Vol. 2. Cognition, perception, and language (5th ed.)*. New York: Wiley; 1998.
11. *Baillargeon R.* Object permanence in 3 1/2- and 4 1/2-month old infants. *Developmental Psychology* 1987;23: 655-664.
12. *Baillargeon R, DeVos J.* Object permanence in young infants: Further evidence. *Child Development* 1991;62: 1227-1246.
13. *Baillargeon R, Kotovsky L, Needham A.* The acquisition of physical knowledge in infancy. U: *Lewis G, Premack D, Sperber D*, ur. *Causal understandings in cognition and culture*. Oxford, UK: Oxford University Press; 1995.
14. *Bakker J, DeMees C, Douhard Q i sur.* Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. *Nat Neurosci* 2006;9(2):20-26.
15. *Beaulieu C, Plewes C, Paulson A i sur.* Imaging brain connectivity in children with diverse reading ability. *NeuroImage* 2005;25:1266-71. 10.1016/j.neuroimage.2004.12.053.
16. *Bell MA, Wolfe CD.* Changes in brain functioning from infancy to early childhood: evidence from EEG power and coherence working memory task. *Dev. Neuropsychol* 2007;31:21-38. doi: 10.1207/s15326942dn3101\_2
17. *Belsky J, Spritz B, Crnic K.* Infant attachment security and affective-cognitive information processing at age 3. *Psychological Science* 1996;7:111-114.
18. *Benasich AA, Gou Z, Choudhury N i sur.* Early cognitive and language skills are linked to resting frontal gamma power across the first 3 years. *Behav Brain Res* 2008;195(2):215-22. doi: 10.1016/j.bbr.2008.08.049. Epub 2008 Sep 11.
19. *Birch E.* Stereopsis in infants and its developmental relation to visual acuity. U: *Simons K*, ur. *Early visual development: Normal and abnormal*. New York: Oxford University Press; 1993, str. 224-236.
20. *Blakemore S.* Development of the social brain in adolescence. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2012; 105:111-116.
21. *Bosch L.* Precursors to language in preterm infants: speech perception abilities in the first year of life. *Prog Brain Res* 2011;189:239-57. doi: 10.1016/B978-0-444-53884-0.00028-2.
22. *Bowlby J.* Attachment and loss: Vol. I. Attachment. New York: Basic Books; 1969.
23. *Bowlby J.* Attachment and loss: Vol. 2. Separation. New York: Basic Books; 1973.
24. *Bowlby J.* Attachment and loss: Vol. 3. Loss, sadness, and depression. New York: Basic Books; 1980.

25. *Braddick O, Atkinson J, Wattam-Bell J.* VERP and brain imaging for identifying levels of visual dorsal and ventral stream function in typical and preterm infants. *Progress in Brain Research* 2011;189: 95-112.
26. *Bretherton I.* Internal working models of attachment relationships as related to resilient coping. U: Noam GG, Fischer KW, ur. *Development and vulnerability in close relationships.* Mahwah, NJ: Erlbaum; 1996.
27. *Bruer J.* Building bridges in neuroeducation. *The Educated Brain. Essays in Neuroeducation* 2008;43-58. 10.1017/CBO9780511489907.005.
28. *Campbell S, Marriott M, Nahmias C i sur.* Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004;161(4):598-607.
29. *Carter AS, Davis NO, Klin A i sur.* Social Development in Autism. U: Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D ur, *Handbook of autism and pervasive developmental disorders: Diagnosis, development, neurobiology, and behavior* Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc; 2005, str 312-334.
30. *Chambers J.* The Neurobiology of Attachment: From Infancy to Clinical Outcomes. *Psychodynamic Psychiatry* 2017;45(4):542–563.
31. *Changeux JP, Danchin A.* Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature* 1976;264(5588):705-12.
32. *Chung WCJ.* Doctoral Thesis: Sexual differentiation of the human and rodent forebrain: gonadal steroid receptors and apoptosis in the bed nucleus of the stria terminalis and medial preoptic nucleus. The Netherlands Institute for Neuroscience: University of Amsterdam; 2003.
33. *Collins WA, Hennighausen K, Schmit D, i sur.* Developmental precursors of romantic relationships: A longitudinal analysis. U: Shulman, Collins WA, ur. *Romantic relationships in adolescence: Developmental perspectives.* San Francisco: Jossey-Bass; 1997, str. 69-84.
34. *Collins WA, Laursen B.* Relationships as developmental contexts. *The Minnesota Symposia on Child Psychology; Vol. 30.* Mahwah, NJ: Erlbaum; 1999.
35. *Conboy BT, Sommerville JA, Kuhl PK.* Cognitive control factors in speech perception at 11 months. *Developmental psychology* 2008;44(5): 1505–1512. doi:10.1037/a0012975
36. *de Vries JJP, Hopkins B.* Fetal movements and postures: What do they mean for postnatal development? U: Hopkins B, Johnson SP, ur. *Prenatal development of postnatal functions.* Westport, CT: Praeger; 2005, str. 177-219.
37. *DeCasper A, Fifer W.* Of human bonding: Newborns prefer their mothers' voices. *Science* 1980;208: 1174–1176.
38. *DeCasper A, Spence M.* Prenatal maternal speech influences newborns' perception of speech sounds. *Infant Behavior and Development* 1986;9:133–150.
39. *Deutsch GK, Dougherty RF, Bammer R i sur.* Children's reading performance is correlated with white matter structure measured by diffusion tensor imaging. *Cortex* 2005; 41:354–363.
40. *DiPietro JA.* Neurobehavioral assessment before birth. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2005;11:4–13.
41. *DiPietro JA, Caulfield LE, Irizarry RA i sur.* Prenatal development of intrafetal and maternal-fetal synchrony. *Behavioral Neuroscience* 2006;20: 687–701.
42. *DiPietro JA, Hodgson DM, Costigan KA.* Fetal neurobehavioral development. *Child Development* 1996;67: 2553–2567.
43. *Draganski B, Gaser C, Busch V i sur.* Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004;427:311–312.
44. *Dubois J, Hertz-Pannier L, Dehaene-Lambertz G, i sur.* Assessment of the early organization and maturation of infants' cerebral white matter fiber bundles: a feasibility study using quantitative diffusion tensor imaging and tractography. *Neuroimage* 2006;30:1121-1132.
45. *Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Soares C i sur.* Microstructural correlates of infant functional development: Example of the visual pathways. *The Journal of Neuroscience* 2008;28:1943–1948.
46. *Dunbar RIM.* The social brain hypothesis and its implications for social evolution. *Annals of Human Biology* 2009;36(5):562-572. DOI: 10.1080/03014460902960289
47. *Durstun SM, Thomas K, Yang Y i sur.* A neural basis for development of inhibitory control. *Developmental Science* 2002;5:F9-F16. 10.1111/1467-7687.00235.
48. *Feldman R.* The Neurobiology of Human Attachments. *Trends in Cognitive Sciences* 2016;21(2): 80-99.
49. *Fernald A.* Auditory development in infancy. U: Bremner G, Fogel A, ur. *Blackwell handbook of infant development.* Malden, MA: Blackwell; 2004, str. 35-70.
50. *Field TM.* *Infancy.* Cambridge, MA: Harvard University Press; 1990.
51. *Finegan JA, Bartleman B, Wong PY.* A window for the study of prenatal sex hormone influences on postnatal development. *J Genet Psychol* 1989;150:101-112.
52. *Fitch RH, Denenberg RH.* A role of ovarian hormones in sexual differentiation of the brain. *Behavioral and Brain Sciences* 1998;21:311-352.
53. *Fraley R.* Attachment stability from infancy to adulthood: Meta-analysis and dynamic modeling of developmental mechanisms. *Personality and Social Psychology Review* 2002;6:123–151.
54. *Garcia-Falgueras A, Swaab DF.* A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. *Brain* 2008;131:3132-3146.
55. *Giesbrecht GF, Ejaredar M, Liu J i sur.* APrON Study Team. Prenatal bisphenol a exposure and dysregulation of infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: findings from the APrON cohort study. *Environmental health : a global access science source* 2017;16(1): 47. doi:10.1186/s12940-017-0259-8
56. *Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, i sur.* Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(21): 8174-9.
57. *Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ i sur.* Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 2001;11: 490-497.

58. Gordon I, Zagoory-Sharon O, Leckman JF *i sur.* Oxytocin and the development of parenting in humans. *Biol Psychiatry* 2010;68(4):377-82. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.02.005.
59. Grossmann T, Johnson MH, Lloyd-Fox S, *i sur.* Early cortical specialization for face-to-face communication in human infants. *Proc Biol Sci* 2008;275: 2803-2811. doi: 10.1098/rspb.2008.0986
60. Heim C, Young LJ, Newport DJ *i sur.* Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol Psychiatry* 2009;14(10):954-8.
61. Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C *i sur.* Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry* 2003;54(12):1389-98.
62. Huot RL, Plotsky PM, Lenox RH *i sur.* Neonatal maternal separation reduces hippocampal mossy fiber density in adult Long Evans rats. *Brain Res* 2002;20;950(1-2):52-63.
63. Huotilainen M, Kujala A, Hotakainen M. Shortterm memory functions of the human fetus recorded with magnetoencephalography. *Neuroreport* 2005;16:81-84.
64. Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997;387(2):167-78.
65. Huttenlocher PR, de Courten C, Garey LJ *i sur.* Synaptogenesis in human visual cortex — evidence for synapse elimination during normal development. *Neuroscience Letters* 1982, 33(3): 247-252.
66. Imada T, Zhang Y, Cheour M *i sur.* Infant speech perception activates Broca's area: a developmental magnetoencephalography study. *Neuroreport* 2006;17(10):957-62.
67. Insel TR, Young LJ. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci* 2001;2(2): 129-36.
68. Jaffee SR, Caspi A, Moffitt TE *i sur.* The limits of child effects: evidence for genetically mediated child effects on corporal punishment but not on physical maltreatment. *Dev Psychol* 2004;40(6):1047-58.
69. James D, Pillai M, Smoleniec J. Neurobehavioral development in the human fetus. U: Lecanuet J, Fifer WP, Krasnegor MA, Smotherman WP, ur. *Fetal development: A psychobiological perspective.* Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1995, str. 101-128.
70. Johnson MH. Functional brain development in infants: Elements of an integrative specialization framework. *Child Development* 2000;71:75-81.
71. Johnson SP. The nature of cognitive development. *Trends in Cognitive Sciences* 2003;7:102-114.
72. Judaš M, Kostović I. *Temelji neuroznanosti.* Zagreb: MD; 1997.
73. Kagan J. *Biology and the child.* U: Damon W.(Series Ed.) & Eisenberg N. (Vol. Ed.), ur. *Handbook of child psychology: Vol. 3. Social, emotional, and personality development (5th ed.).* New York: Wiley; 1998.
74. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, *i sur.* Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(49):17316-21. Epub 2004 Nov 24.
75. Keller TA, Just MA. Altering cortical connectivity: remediation-induced changes in the white matter of poor readers. *Neuron* 2009;64(5):624-631. doi:10.1016/j.neuron.2009.10.018
76. Kellman P, Arterberry M. Infant visual perception. U: Damon W, Lerner R (Series ur), Kuhn D, Siegler R (Vol. ur), ur. *Handbook of child psychology: Vol. 2. Cognition, perception, and language (6th ed.).* New York: Wiley; 2006.
77. Knudsen EI. Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *J Cogn Neurosci* 2004;16(8):1412-25.
78. Kochanska G. Emotional development in children with different attachment histories: The first three years. *Child Development* 2001;72: 474-490.
79. Kolb B, Mychasiuk R, Muhammad A *i sur.* Experience and the developing prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109 Suppl 2:17186-93. doi: 10.1073/pnas.1121251109
80. Kuhl PK, Meltzoff AN. Infant vocalizations in response to speech: vocal imitation and developmental change. *J Acoust Soc Am* 1996;100(4 Pt 1):2425-38.
81. Kuhl PK. Early language acquisition: cracking the speech code. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(11):831-43.
82. Lecanuet JP, Granier-Deferre C, Busnel MC. Human fetal auditory perception. U: Lecanuet J, Fifer WP, Krasnegor MA, Smotherman WP, ur. *Fetal development: A psychobiological perspective.* Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1995, str 239-262.
83. Lee H, Devlin JT, Shakeshaft C, *i sur.* Anatomical traces of vocabulary acquisition in the adolescent brain. *The Journal of Neuroscience* 2007;27:1184-1189.
84. Lenroot RK, Giedd JN. Sex differences in the adolescent brain. *Brain Cogn* 2010;72(1):46-55.
85. LeVay S. *The Sexual Brain.* Cambridge: MIT Press; 1993.
86. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R *i sur.* Oxytocin during pregnancy and early postpartum: individual patterns and maternal-fetal attachment. *Peptides* 2007;28 (6):1162-9.
87. Lin W, Zhu Q, Gao W, *i sur.* Functional connectivity MR imaging reveals cortical functional connectivity in the developing brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(10): 1883-9. doi: 10.3174/ajnr.A1256.
88. Liu HM, Tsao FM, Kuhl PK. Age-related changes in acoustic modifications of Mandarin maternal speech to preverbal infants and five-year-old children: a longitudinal study. *Journal of child language* 2009;36(4):909-922. doi:10.1017/S030500090800929X
89. Liu X, Somel M, Tang L *i sur.* Extension of cortical synaptic development distinguishes humans from chimpanzees and macaques. *Genome Research* 2012;22(4): 611-622.
90. Lu L, Leonard C, Thompson P *i sur.* Normal developmental changes in inferior frontal gray matter are associated with improvement in phonological processing: A longitudinal MRI analysis. *Cerebral Cortex* 2007;17:1092-1099.
91. Maričić A, Kelić M, Cepanec M. Učestalost i funkcije majčinih verbalnih iskaza i gesta u ranom jezičnom razvoju. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja* 2012; 48(1): 44-54
92. McCarthy MM, Arnold AP, Ball GF *i sur.* Sex differences in the brain: the not so inconvenient truth. *J Neurosci* 2012; 32:2241-2247.
93. McEwen BS, Alves SE, Bullock K *i sur.* Clinically relevant basic science studies of gender differences and sex hormone effects. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:251-259.



94. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC *i sur.* Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009;12(3): 342-8. doi: 10.1038/nn.2270.
95. Meltzoff A. Origins of theory of mind, cognition and communication. *Journal of Communication Disorders* 1999; 32:251-269.
96. Meltzoff A, Moore M. Imitation, memory, and the representations of persons. *Infant Behavior and Development* 1994;17:83-89.
97. Mills DL, Coffey-Corina SA, Neville HJ. Language acquisition and cerebral specialization in 20-month-old infants. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1993;5:317-334.
98. Mills DL, Coffey-Corina S, Neville HJ. Language comprehension and cerebral specialization from 13 to 20 months. *Developmental Neuropsychology* 1997;13:397-445.
99. Moon C, Cooper RP, Fifer W. Two-day-old infants prefer their native language. *Infant Behavior and Development* 1993;16:495-500.
100. Naber F, van Ijzendoorn MH, Deschamps P *i sur.* Intranasal oxytocin increases fathers' observed responsiveness during play with their children: a double-blind within-subject experiment. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35 (10):1583-6. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.04.007.
101. Nagy Z, Westerberg H, Klingberg T. Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2004;16: 1227-1233.
102. Nanez J, Yonas A. Effects of luminance and texture motion on infant defensive reactions to optical collision. *Infant Behavior and Development* 1994;17:165-174.
103. Nelson CA. Neural plasticity and human development. *Current Directions in Psychological Science* 1999;8: 42-45.
104. Nelson CA., de Haan M, Thomas KM. Neuroscience of cognitive development: The role of experience and the developing brain. Hoboken, NJ: John Wiley; 2006.
105. Neufang S, Specht K, Hausmann M, *i sur.* Sex differences and the impact of steroid hormones on the developing human brain. *Cereb Cortex* 2009;19(2):464-73.
106. Niogi SN, McCandliss BD. Left lateralized white matter microstructure accounts for individual differences in reading ability and disability. *Neuropsychologia* 2006;44 (11):2178-88.
107. Olsavsky AK, Telzer EH, Shapiro M *i sur.* Indiscriminate amygdala response to mothers and strangers after early maternal deprivation. *Biological psychiatry* 2013;74 (11):853-860. doi:10.1016/j.biopsych.2013.05.025
108. Pascalis O, de Haan M, Nelson CA. Is face processing species-specific during the first year of life? *Science* 2002;296:1321-1323.
109. Pascalis O, DeSchonen S, Morton J *i sur.* Mother's face recognition by neonate: A replication and extension. *Infant Behavior and Development* 1995;18:79-85.
110. Peper JS, Brouwer RM, van Baal GC, *i sur.* Does having a twin brother make for a bigger brain? *Eur J Endocrinol* 2009;160:739-746.
111. Perrin JS, Leonard G, Perron M, *i sur.* Sex differences in the growth of white matter during adolescence. *Neuroimage* 2009;45(4):1055-66.
112. Petanjek Z, Judaš M, Kostović I *i sur.* Lifespan Alterations of Basal Dendritic Trees of Pyramidal Neurons in the Human Prefrontal Cortex: A Layer-Specific Pattern. *Cereb Cortex* 2008;18(4):915-29.
113. Petanjek Z, Judaš M, Šimić G *i sur.* Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(32):13281-13286.
114. Petanjek Z, Sedmak D, Džaja D *i sur.* The Protracted Maturation of Associative Layer IIIC Pyramidal Neurons in the Human Prefrontal Cortex During Childhood: A Major Role in Cognitive Development and Selective Alteration in Autism. *Frontiers in psychiatry* 2019;10:122.
115. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the Amygdala to Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior. *Neuron* 2005;48(2):175-187.
116. Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA *i sur.* Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behaviour in the female guinea pig. *Endocrinology* 1959;65:369-382.
117. Piaget J. The origins of intelligence in children. New York: International Universities Press; 1952.
118. Piaget J. Piaget's theory. U: Mussen PH, ur. Carmichael's manual of child psychology (Vol. 1). New York: Wiley; 1970, str. 703-732.
119. Pierrehumbert B, Torrisi R, Ansermet F *i sur.* Adult attachment representations predict cortisol and oxytocin responses to stress. *Attach Hum Dev* 2012;14(5):453-76. doi: 10.1080/14616734.2012.706394.
120. Pierrehumbert B, Santelices MP, Ibáñez M *i sur.* Gender and Attachment Representations in the Preschool Years: Comparisons Between Five Countries. *Journal of Cross-Cultural Psychology* 2009;40(4):543-566.
121. Pulvermüller F. Brain Mechanisms Linking Language and Action. *Nature reviews Neuroscience* 2005; 6(7):576-82.
122. Qiu A, Anh TT, Li Y, *i sur.* Prenatal maternal depression alters amygdala functional connectivity in 6-month-old infants. *Transl Psychiatry* 2015;5:e508.
123. Quirin M, Pruessner JC, Kuhl J. HPA system regulation and adult attachment anxiety: individual differences in reactive and awakening cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33(5):581-90.
124. Raznahan A, Lee Y, Vaituzis C *i sur.* Allelic variation within the putative autism spectrum disorder risk gene homeobox A1 and cerebellar maturation in typically developing children and adolescents. *Autism Res* 2012;5 (2):93-100.
125. Raznahan A, Toro R, Daly E *i sur.* Cortical anatomy in autism spectrum disorder: an in vivo MRI study on the effect of age. *Cereb Cortex* 2010;20(6):1332-40.
126. Reiner WG. Assignment of sex in neonates with ambiguous genitalia. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:363-365.
127. Richardson H, Lisandrelli G, Riobueno-Naylor A *i sur.* Development of the social brain from age three to twelve years. *Nat Commun* 2018;9(1):1027.
128. Rizzolatti G. The mirror neuron system and its function in humans. *Anat Embryol (Berl)* 2005;210:419-421.
129. Robinson SR, Kleven GA. Learning to move before birth. U: Hopkins B, Johnson SP, ur. Prenatal development of postnatal functions. Westport, CT: Praeger; 2005, str 131-176.

130. *Rochat P.* Possession and morality in early development. *New directions for child and adolescent development* 2011;132:23-38.
131. *Rothbart MK.* Temperament and the pursuit of an integrated developmental psychology. *Merrill-Palmer Quarterly* 2004;50:492–505.
132. *Rubin K, Bukowski W, Parker J.* Peer interactions, relationships, and groups. U: Damon W, Lerner R (Series ur), Eisenberg N (Vol. Ur), ur. *Handbook of child psychology: Vol. 3. Social, emotional, and personality development* (6th ed.). New York: Wiley; 2006.
133. *Saito Y, Aoyama S, Kondo T i sur.* Frontal cerebral blood flow change associated with infant-directed speech. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(2):F113-6.
134. *Schaal B.* From amnion to colostrums to milk: Odor bridging in early developmental transitions. U: Hopkins B, Johnson SP, ur. *Prenatal development of postnatal functions*. Westport, CT: Praeger; 2005, str. 51-102.
135. *Schaal B, Orgeur P, Rognon C.* Odor sensing in the human fetus: Anatomical functional, and chemoecological bases. U: Lecanuet J, Fifter, WP, Krasnegor MA i sur, ur. *Fetal development: A psychobiological perspective*. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1995, str. 205-237.
136. *Schiffman HR.* *Sensation and perception* (5th ed.). New York: Wiley; 2000.
137. *Schnack HG, van Haren NE, Brouwer RM i sur.* Changes in thickness and surface area of the human cortex and their relationship with intelligence. *Cereb Cortex* 2015;25(6): 1608-17. doi: 10.1093/cercor/bht357.
138. *Schneider B, Atkinson L, Tardiff C.* Child-parent attachment and children's peer relations: A quantitative review. *Developmental Psychology* 2001;37:86–100.
139. *Scholz J, Klein MC, Behrens TE i sur.* Training induces changes in white-matter architecture. *Nature Neuroscience* 2009;12:1370–1371.
140. *Schrijver NC, Pallier PN, Brown VJ i sur.* Double dissociation of social and environmental stimulation on spatial learning and reversal learning in rats. *Behav Brain Res* 2004;152(2):307-14.
141. *Sedmak D, Hrvoj-Mihic B, Dzaja D i sur.* Biphasic dendritic growth of dorsolateral prefrontal cortex associative neurons and early cognitive development. *Croat Med J* 2018;59:189–202. doi: 10.3325/cmj.2018.59.189
142. *Senju A, Csibra G.* Gaze following in human infants depends on communicative signals. *Curr Biol* 2008;18(9):668-71. doi: 10.1016/j.cub.2008.03.059.
143. *Shaw P, Greenstein D, Lerch J i sur.* Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature* 2006;440:676–679.
144. *Singh L, Morgan, J, White K.* Preference and processing: The role of speech affect in early spoken word recognition. *Journal of Memory and Language* 2004;51(2):173–189.
145. *Sisk CL, Zehr JL.* Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Front Neuroendocrinol* 2005; 26(3-4):163-74. Epub 2005 Nov 23.
146. *Slater A.* Visual perception. U: Bremner G, Fogel A, ur. *Blackwell handbook of infant development*. Malden, MA: Blackwell; 2004, str. 5-34.
147. *Slater A, Johnson S.* Visual sensory and perceptual abilities of the newborn: Beyond the blooming, bussing confusion. U: Slater A, Johnson S, ur. *The development of sensory, motor and cognitive capacities in early infancy*. Hove, UK: Sussex Press; 1999, str. 121-141.
148. *Sowell ER, Delis D, Stiles J i sur.* Improved memory functioning and frontal lobe maturation between childhood and adolescence: A structural MRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2001;7: 312–322.
149. *Stroufe LA.* *Emotional development: The organization of emotional life in the early years*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1997.
150. *Swaab DF, Hofman MA.* Sexual differentiation of the human brain. A historical perspective. *Prog Brain Res* 1984;61:361-374.
151. *Swaab DF.* The human hypothalamus. Basic and clinical aspects. Part I: Nuclei of the hypothalamus. U: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, ur. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier; 2003, str. 127-140.
152. *Swaab DF.* Sexual differentiation of the human brain: relevance for gender identity, transsexualism and sexual orientation. *Gynecol Endocrinol* 2004;19:301-312.
153. *Swaab DF.* Sexual differentiation of the brain and behavior. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:431-444.
154. *Swain JE, Kim P, Ho SS.* Neuroendocrinology of Parental Response to Baby-Cry. *Journal of Neuroendocrinology* 2011;23:1036–1041.
155. *Swain JE, Lorberbaum JP2, Kose S i sur.* Brain basis of early parent–infant interactions: psychology, physiology, and in vivo functional neuroimaging studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2007;48(3/4):262–287.
156. *Takeuchi H, Sekiguchi A, Taki Y i sur.* Training of working memory impacts structural connectivity. *J Neurosci* 2010; 30(9):3297-303.
157. *Tamm L, Menon V, Reiss AL.* Maturation of brain function associated with response inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(10):1231-8.
158. *Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, i sur.* The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci* 2016;Sep 19;17(10): 652-66.
159. *Thompson RA.* Early sociopersonality development. U: Damon W, Eisenberg N, ur. *Handbook of Child Psychology Vol. 3, Social, emotional, and personality development*. New York: Wiley; 1998, str. 25-104.
160. *Thompson RA, Lagattuta K.* Feeling and understanding: Early emotional development. *McCartney UK i Phillips D, ur. The Blackwell Handbook of Early Childhood Development*. Oxford, UK: Blackwell; 2006, str. 317-337.
161. *Tops M, Koole SL, IJzerman H i sur.* Why social attachment and oxytocin protect against addiction and stress: Insights from the dynamics between ventral and dorsal corticostriatal systems *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2014;119:39-48.
162. *Toro R, Burnod Y.* A morphogenetic model for the development of cortical convolutions. *Cereb Cortex* 2005;15(12):1900-13.
163. *Trehub S, Schellenberg, E.* Music: Its relevance to infants. *Annals of Child Development* 1995;11:1–24.

164. *Turano A, Osborne BF, Schwarz JM.* Sexual Differentiation and Sex Differences in Neural Development. *Curr Top Behav Neurosci* 2019;43:69-110.
165. *van IJzendoorn, M.* Adult attachment representations, parental responsiveness, and infant attachment: A meta-analysis on the predictive validity of the adult attachment interview. *Psychological Bulletin* 1995;117:387-403.
166. *Vela R.* The Effect of Severe Stress on Early Brain Development, Attachment, and Emotions. *Psychiatric Clinics of North America* 2014;37(4):519-34.
167. *Watkins K.* Developmental disorders of speech and language: From genes to brain structure and function. *Progress in Brain Research* 2011;189:225-238.
168. *Weisman O, Zagoory-Sharon O, Feldman R.* Oxytocin administration to parent enhances infant physiological and behavioral readiness for social engagement. *Biol Psychiatry* 2012;72(12):982-9.
169. *Werker JF, Tees RC.* Speech perception as a window for understanding plasticity and commitment in language systems of the brain. *Developmental Psychobiology* 2005;46:233-251.
170. *Werker J, Desjardins R.* Listening to speech in the first year of life: Experiential influences on phoneme perception. *Current Directions in Psychological Science* 1995;4:76-81.
171. *Whittle S, Dennison M, Vijayakumar N i sur.* Childhood maltreatment and psychopathology affect brain development during adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52(9):940-952.e1. doi: 10.1016/j.jaac.2013.06.007.
172. *Wixted JT, Phelps EA, Davachi L.* Stevens' Handbook of Experimental Psychology and Cognitive Neuroscience, Learning and Memory. New York: Wiley; 2018.
173. *Yonas A, Elieff C, Arterberry M.* Emergence of sensitivity to pictorial depth cues: Charting development in individual infants. *Infant Behavior and Development* 2002;25:495-514.
174. *Yoon JM, Johnson MH, Csibra G.* Communication-induced memory biases in preverbal infants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(36):13690-5.
175. *Zappasod F, Tecchio F, Pizzella V.* Detection of fetal auditory evoked responses by means of magnetoencephalography. *Brain Research* 2001;917:167-173.
176. *Zentner M, Kagan J.* Perception of music by infants. *Nature* 1996;383:29.
177. *Zentner M, Kagan J.* Infants' perception of consonance and dissonance in music. *Infant Behavior and Development* 1998;21:483-492.
178. *Zhang Y, Koerner T, Miller S i sur.* Neural coding of formant-exaggerated speech in the infant brain. *Dev Sci* 2011;14(3):566-81.
179. *Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJ i sur.* A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 1995;378:68-7.