

## RAZVOJ IZVRŠNIH FUNKCIJA I NJIHOVIH NEUROLOŠKIH KORELATA

Sanja Šimleša  
Maja Capanec

Laboratorij za razvojnu neurolingvistiku  
Odsjek za logopediju, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Sveučilišni Kampus, Borongajska b.b., 10000 Zagreb  
s.simlesa@gmail.com  
mcepanec@hiim.hr

### Sažetak

U novije vrijeme izvršne funkcije se definiraju kao niz međusobno povezanih procesa (planiranje, vremenska organizacija ponašanja, anticipacija cilja, započinjanje aktivnosti, nadgledanje aktivnosti, sposobnost inhibiranja ili odgađanja odgovora, evaluacija odgovora, kognitivna fleksibilnost) potrebnih za svrhovito, prema cilju usmjereno ponašanje. Brojna istraživanja upućuju na povezanost izvršnih funkcija s frontalnim režnjevima, točnije s prefrontalnom moždanom korom. Sve je više razvojnih istraživanja izvršnih funkcija koje pokazuju da procesi izvršnih funkcija imaju svoje različite razvojne putove, počinju se intenzivnije razvijati i sazrijevaju u različito vrijeme. U radu će biti prikazani različiti razvojni putovi procesa izvršnih funkcija te s njima povezanih mozgovnih promjena kroz tri razvojna perioda: (1) rano djetinjstvo, (2) predškolska dob, (3) srednje djetinjstvo i adolescencija sve do odrasle dobi.

**Ključne riječi:** izvršne funkcije, prefrontalna kora, razvoj

### UVOD

#### Izvršne funkcije

Iako različiti autori koncept izvršnih funkcija definiraju na različite načine, svi se slažu da one obuhvaćaju vještine potrebne za svrhovito, prema cilju usmjerenu aktivnost (Luria, 1969; Stuss i Benson, 1986; Spreen, Risser i Edgell, 1985). Prvotne definicije izvršnih funkcija naglašavale su homogenost konstrukta, tj. govorele su o jedinstvenoj, središnjoj izvršnoj funkciji, a nisu uzimale u obzir pojedine, različite procese koji su obuhvaćeni tim terminom. Novije definicije govore o izvršnim funk-

cijama kao o “krovnom terminu” koji u sebi obuhvaća niz međusobno povezanih procesa potrebnih za svrhovito, prema cilju usmjereno ponašanje (Anderson, 2002; Hughes i Graham, 2002). Općenito možemo reći da se najčešće spominju sljedeći procesi: planiranje, vremenska organizacija ponašanja, anticipacija cilja, započinjanje aktivnosti, nadgledanje aktivnosti, sposobnost inhibiranja ili odgađanja odgovora, evaluacija odgovora, kognitivna fleksibilnost (Luria 1969; Welsh, Pennington i Groisser, 1991; Damasio i Anderson, 1993; Zelazo, Carter, Reznick i Frye, 1997; Anderson, 2002).

U nastojanju da pronađu odgovor na pitanje predstavljaju li izvršne funkcije jedinstveni konstrukt ili se radi o različitim, odvojenim procesima, Miyake, Friedman, Emerson, Witzki i Howerter (2000) pokazali su da se korelacije između različitih zadataka koji ispituju inhibiciju, mijenjanje kognitivne udešenosti i radno pamćenje kreću između 0,42 i 0,63. To su umjereno visoke korelacije koje pokazuju da se radi o različitim konstruktima koji imaju djelomično zajedničku osnovu. Neki autori smatraju da je u podlozi tih umjereno visokih korelacija upravo sama inhibicijska kontrola (Carlson, Moses i Hix, 1998), drugi da je u podlozi svega radno pamćenje (Baddeley, 1996), dok složeniji pristup sugerira da su u podlozi i inhibicijska kontrola i radno pamćenje (Diamond, 1991).

### Prefrontalna moždana kora

Većina postojećih istraživanja upućuje na povezanost izvršnih funkcija s prefrontalnom moždanom korom (Diamond i Goldman-Rakic, 1989; Diamond, 1990; Goldman-Rakic, 1995; Stuss i Alexander, 2000) koja se funkcionalno smatra ključnom za neke od najvažnijih vidova specifično ljudskih sposobnosti.

Razni autori na različite načine definiraju područje prefrontalne moždane kore (za povijesni pregled vidi Preuss, 1995). Dijelovi moždane kore međusobno se razlikuju po građi (prisutnost svih šest slojeva moždane kore, razvijenost i veličina stanica različitih slojeva i sl.), ulazno-izlaznim vezama i biokemijskim obilježjima. Nazivi *frontalna*, *granularna frontalna* ili *prefrontalna kora* vrlo se često koriste sa sličnim značenjima. Takve neujednačenosti proizlaze iz samih kriterija definiranja. Naime, povijesno gledano, područje prefrontalne moždane kore uglavnom se definiralo kao onaj dio čeonog kore s jasno uočljivim granularnim slojem IV ili pak kao dio moždane kore koji je projekcijsko područje mediodorzalne jezgre talamusa (Rose i Woosley, 1948).

Brodmann (1909) je na svojoj citoarhitektonskoj mapi cijelo područje čeonog režnja podijelio na: (1) stražnji dio čeonog režnja, tj. precentralnu moždanu koru koja odgovara primarnoj motoričkoj i premotoričkoj kori (Brodmannova polja 4 i 6), te (2) prednji dio čeonog režnja, koji odgovara dorzolateralnoj i orbitalnoj/ventralnoj čeonoj moždanoj kori (Brodmannova polja 8, 9, 10, 11, 44, 45, 46, 47). Upravo taj prednji dio čeonog režnja (s vidljivim granularnim slojem IV i dobro razvijenim

piramidnim slojem III) proglasio je jedinstvenim područjem (*Regio frontalis*) koje se najčešće u literaturi poistovjećivalo s terminom *prefrontalna (granularna frontalna) moždana kora*. Međutim, u novije se vrijeme sve češće u to područje ubraja i prednji dio cingularne moždane kore (npr. Fuster, 2002, koji prefrontalnu koru dijeli na lateralnu, medijalnu i orbitalnu) koju mnogi autori drže funkcionalnim dijelom prefrontalne kore (Yamasaki, LaBar i McCarthy, 2002; Kondo, Osaka i Osaka, 2004; Fleck, Daselaar, Dobbins i Cabeza, 2006; Parris, Thai, Benattayallah, Summers i Hodgson, 2007), posebice otkrićem da i ona prima projekcije iz medio-dorzalne jezgre talamusa, što se prije smatralo jedinstvenim obilježjem prefrontalne moždane kore.

Filogenetski, prefrontalna moždana kora se evolucijski povećavala nerazmjerno više od ostalih dijelova mozga (Brodmann, 1912), tako da danas zauzima oko četvrtinu površine cijele moždane kore u čovjeka (Brodmann, 1909); iako je tripud veća od odgovarajuće kore u čovjekolikih majmuna, nema povećani udio u ukupnoj površini moždane kore u usporedbi s čovjekolikim majmunima (Semendeferi, Lu, Schenker i Damasio, 2002). Podaci iz literature su vrlo različiti i još uvijek se vode velike debate o tome koje životinjske vrste uopće imaju prefrontalnu moždanu koru. Međutim, odgovor na to pitanje složen je koliko i samo pitanje homologije, tj. mogućnosti međusobne usporedbe mozga čovjeka i mozgov životinja drugih vrsta, posebice onih koje ne spadaju u red primata.

Ontogenetski, prefrontalna moždana kora također prolazi vrlo dugi "put" razvoja, te joj treba više od dva desetljeća da dosegne potpunu zrelost - biokemijsku, morfološku (Kostović, Škavić i Strinović, 1988; Huttenlocher i Dabholkar, 1997; Sowell, Thompson, Holmes, Jernigan i Toga, 1999) i funkcionalnu (Segalowitz i Davies, 2004). Prefrontalna moždana kora je po prirodi asocijacijska i izuzetno je dobro povezana s drugim dijelovima mozga, kako kortikalnim tako i subkortikalnim. Ona sadrži izuzetno velik broj kortiko-kortikalnih asocijacijskih i komisurnih veza. Osim što su osobito dobro povezana područja unutar same prefrontalne kore, postoje i snažne veze prefrontalne kore s asocijacijskom korom u tjemenu (donji parijetalni režnjić), sljepoočnom (asocijacijska slušna kora i inferotemporalna kora) i zatiljnom (asocijacijska vidna kora) režnju, kao i sa subkortikalnim strukturama: amigdalama, bazalnim ganglijima, hipotalamusom i bazalnim telencefalonom.

I premda je gotovo nemoguće (i neprimjereno) govoriti o točnoj lokalizaciji viših kognitivnih funkcija koje se zbog svojih obilježja oslanjaju na vrlo rasprostranjene neuronske mreže, u literaturi se ipak mogu uočiti "dominantne" funkcije pojedinih područja prefrontalne kore. Tako se medijalnoj prefrontalnoj kori najčešće pripisuju funkcije kontrole i kognitivne evaluacije emocionalnih podražaja (Lane, Fort, Ryan i Trouard, 2000; Simpson, Drevets, Snyder, Gusnard i Raichle, 2003; Rubino i sur., 2007), te motivacije i odabira akcije u odnosu na ciljeve (Koechlin, Danek, Burnod i Grafman, 2002; Matsumoto i Tanaka, 2004), dok se orbitofrontalna moždana kora vezuje uz donošenje odluka (Bechara, Damasio i Damasio, 2000), razumijevanje osjećaja drugih ljudi, pridržavanja socijalnih pra-

vila (Powell i Voeller, 2004) te posebice uz inhibicijsku kontrolu ponašanja (Beer, John, Scabini i Knight, 2006) (za pregled funkcija orbitofrontalne moždane kore vidi Kringelbach i Rolls, 2004, te Rolls, 2004). Dorzolateralna prefrontalna kora povezuje se s kognitivnom fleksibilnošću (Moll, de Oliveira-Souza, Moll, Bramati i Andreiuolo, 2002), planiranjem (Lazeron i sur., 2000; Unterrainer i Owen, 2006) i radnim pamćenjem (Goldman-Rakic, 1987, 1995; Bodner, Kroger i Fuster, 1996; Yoon, Hoffman i D'Esposito, 2007). Međutim, važno je reći da se, globalno, funkcija prefrontalne moždane kore ne može sagledati samo kroz njezine pojedinačne funkcije, jer sve složene mentalne aktivnosti, kao što je, primjerice, dijeljenje pažnje (Loose, Kaufmann, Auer i Lange, 2003), zahtijevaju uključivanje jednog ili više dijelova prefrontalne kore, ali i širih neuronskih krugova u kojima se ona nalazi.

Iz tih razloga se i obrasci aktivacije u različitim istraživanjima uvelike preklapaju, što zbog istovremene aktivacije različitih prefrontalnih polja tijekom izvršavanja pojedinog zadatka, a što zbog strukture samih zadataka koji vrlo rijetko mogu biti oblikovani tako da ispituju samo jedan element izvršnih funkcija. Naime, premda je važnost prefrontalne moždane kore za više kognitivne funkcije široko prihvaćena, nejasno je kako su (i jesu li) te funkcije uopće "podijeljene" unutar tog područja.

#### Problemi u istraživanju izvršnih funkcija i njihovih neuroloških korelata

U nastojanju da pronađu i objasne vezu izvršnih funkcija i prefrontalne moždane kore, istraživači se susreću s nizom metodoloških i konceptualnih problema. Prije svega, ne postoji kliničko stanje koje bi se jednostavno i specifično vezalo isključivo uz promjene čeonog režnja, a ponekad su potrebne i godine da bi se sakupio dovoljan broj pacijenata s dobro definiranom lezijom frontalnog područja.

Nadalje, različiti procesi nužni za uspješnu provedbu zadatka mogu zahtijevati aktivaciju različitih dijelova mozga, kao i različitih dijelova same prefrontalne kore. Naime, mnogi "izvršni" testovi su multifaktorski i izvedba na njima može ovisiti ne samo o funkciji prefrontalne moždane kore, već i ostalih dijelova mozga (Stuss i Alexander, 2000). Tako uspješna izvedba na zadacima izvršnih funkcija vrlo često uključuje i druge procese - vidnu percepciju, motoričke vještine, brzinu obrade. Loš uradak na takvim testovima može biti rezultat oštećenja izvršnih funkcija ili se pojavljivati sekundarno kao posljedica oštećenja nekih drugih funkcija.

Daljnji metodološki problem je slab dokaz o valjanosti i pouzdanosti zadataka koji ispituju izvršne funkcije (Stuss i Alexander, 2000). Ipak, možda najznačajniji problem je konceptualne prirode. Naime termini kao što su "izvršne", "kontrolne", "frontalne" funkcije i "nadzorni sustav" nisu jednoznačno operacionalizirani i često se upotrebljavaju kao sinonimi (Miller i Cohen, 2001).

## RAZVOJ PREFRONTALNOG REŽNJA I IZVRŠNIH FUNKCIJA

S napretkom metodologije sve više rastu spoznaje o sazrijevanju središnjeg živčanog sustava i s njim povezanog kognitivnog razvoja. Naime, sve donedavno izvršne funkcije su promatrane samo u okviru neuropsihologije odraslih osoba jer se smatralo da je frontalni režanj "funkcionalno tih" do adolescencije (Golden, 1981), pa su i zadaci za ispitivanje izvršnih funkcija bili neprimjereni za ispitivanje djece. Te su okolnosti dovele do zanemarivanja razvojnih promjena u izvršnim funkcijama. Posljednjih godina sve je više razvojnih istraživanja izvršnih funkcija, i to kako u djece urednog razvoja, tako i u djece s različitim razvojnim odstupanjima. Ta su istraživanja pokazala značajne razvojne promjene u izvršnim funkcijama tijekom djetinjstva (Anderson, 2002) koje se uvelike mogu pripisati sazrijevanju i promjenama u središnjem živčanom sustavu. Thatcher (1991, 1992) je opisao tri stadija razvoja središnjeg živčanog sustava: (1) razdoblje između rođenja i druge godine, (2) razdoblje između sedam i devet godina, (3) razdoblje kasne adolescencije (16-19 godina). Povijesno gledano, ovakav se slijed opisivao i kod kognitivnog razvoja (Piaget, 1954). Tako Piaget opisuje četiri razvojna stadija: senzomotorički (0-2 godine), predoperacijski (2-6 godina), stadij konkretnih operacija (6-11 godina) i stadij formalnih operacija (rana adolescencija). Može se primijetiti da se vrijeme prelaska iz stadija u stadij kod Piageta poklapa sa stadijima razvoja središnjeg živčanog sustava koje navodi Thatcher (1991, 1992).

Razni procesi koje obuhvaćamo nazivom "izvršne funkcije" imaju svoje različite razvojne puteve, počinju se intenzivnije razvijati i sazrijevaju u različito vrijeme. Welsh, Pennington i Groisser (1991) su, koristeći različite mjere izvršnih funkcija, ispitivali djecu u dobi 3-12 godina, te pronašli dokaze o razvoju u stadijima - neke komponente izvršnih funkcija sazrijevaju ranije, dok druge sazrijevaju kasnije. Izvršne funkcije se istraživački danas počinju ispitivati vrlo rano, već u dobi od 7 mjeseci, a njihov se razvoj može pratiti sve do odrasle dobi. Ipak, najveće se promjene u izvedbi na zadacima koji ispituju izvršne funkcije uočavaju u srednjem djetinjstvu (Anderson i sur., 1995).

### Rano djetinjstvo (0-2 godine)

Pri djetetovu rođenju stvoreni su svi neuroni (prefrontalne) moždane kore i gotovo svi su već procesom migracije doputovali i smjestili se u odgovarajuće slojeve moždane kore. Međutim, vrlo važni procesi morfološke diferencijacije (rast i oblikovanje dendritičkih i aksonskih razgranjenja) i sinaptogeneze (uspostave funkcionalnih neuronskih veza), kao i mijelinizacije aksona uglavnom su postnatalni procesi. Nadalje - osnovna citoarhitektonska obilježja prefrontalne moždane kore još nisu uspostavljena - još su uvijek vidljivi znakovi fetalne laminacije, a i piramidni neuroni još su relativno mali i nezreli (Judaš i Capanec, 2007; Petanjek, Judaš, Kostović i Uylings, 2007).

Rana postnatalna reorganizacija moždane kore obuhvaća intenzivne promjene u dužini i grananju dendrita, stvaranju sinapsi i razvojne promjene signalnih molekula transmitera neuronskih veza. Velike se promjene u građi prefrontalne moždane kore mogu uočiti u razdoblju kada se i bihevioralno prate prve značajne promjene u izvedbi na zadacima izvršnih funkcija (krajem prve godine života). Istraživanja izvršnih funkcija u toj dobi (0-2 godine) uglavnom su usmjerena na proučavanje inhibicijske kontrole, radnog pamćenja i usmjerene pažnje. U istraživanju kognitivnog razvoja djece te dobi većina autora upotrebljava Piagetove istraživačke tehnike, odnosno paradigmu o stalnosti objekta, kao i zadatak dohvatanja predmeta. Zadatak koji se najčešće koristi u ispitivanju ranih izvršnih funkcija je A-ne-B zadatak u kojem dijete traži objekt koji ispitivač pred njim skriva u jednu od dvije rupe. Nakon što dijete dvaput uzastopno pronađe predmet u rupi A, ispitivač ga skriva u rupu B. Ako dijete i tada traži objekt na mjestu gdje ga je prethodno pronalazilo (rupa A), tada radi A-ne-B pogrešku. Ispitivač postupno produžava vrijeme zadržke između skrivanja i traženja predmeta. Još je Piaget (1954) spoznao, a ostali istraživači uglavnom potvrdili, da sa zadržkom manjom od 10 sekundi, djeca u dobi 7,5-11 mjeseci rade A-ne-B pogrešku, ali i da upravo u tom razdoblju dolazi do najvećih razvojnih promjena u smislu sve uspješnije izvedbe na tom zadatku (Diamond, 2002). Piaget je smatrao da do A-ne-B pogreške ne dolazi zbog neuspjeha upamćivanja, već zbog toga što djeca ne mogu odvojiti predmet od mjesta gdje je prvotno pronađen. A-ne-B zadatak, kao i zadatak sa zadržkom odgovora u velikoj su mjeri korišteni u mnogim istraživanjima, kako u istraživanjima u kojima su sudionici bila djeca, tako i na životinjama. Jedan od razloga je što su istraživanja pokazala izuzetno veliku i jasnu povezanost izvedbe na tim zadacima i funkcioniranja dorzolateralne prefrontalne moždane kore. Tako Diamond (2002) napominje da je ta veza "...jedna od najjačih (znanstveno dokazanih, nap.a.) veza mozga i ponašanja u cijeloj kognitivnoj neuroznanosti" (str. 468), tj. da ne postoji ni jedan zadatak jasnije povezan s funkcijom dorzolateralne prefrontalne kore od A-ne-B zadatka/zadatka sa zadržkom odgovora. Tako su se Diamond i Goldman-Rakic (1989) u nizu istraživanja o prema cilju usmjerenom ponašanju u djece koristile Piagetovom paradigmom. Svoja su istraživanja provodile i na rezus majmunima, u kojih su izazvale različite neuroanatomske lezije. Autorice su pokazale da odrasli majmuni s lezijama u čeonom režnju rade A-ne-B pogrešku pri zadržci manjoj od 10 sekundi (kao i primjerice djeca u dobi 7,5-11 mjeseci). Tu pogrešku, međutim, nisu činili odrasli majmuni s lezijom u tjemenu režnju, kao ni oni s hipokampalnim lezijama (Diamond, Zola-Morgan i Squire, 1989), što nam ponovno pokazuje da izvedba na tom zadatku u najvećoj mjeri ovisi o čeonj kori mozga. Činjenica da ni tjemene, ni hipokampalne lezije ne dovode do A-ne-B pogreške, govori u prilog tome da se izvedba na ovom zadatku ne može dobro objasniti deficitima u prostornoj kogniciji, ni kratkoročnom pamćenju (stajalište s kojim su se mnogi istraživači slagali), već da efikasna izvedba ovisi o mogućnosti mentalne reprezentacije tijekom zadržke, te o inhibiciji nadmoćnog odgovora.



Da bi potvrdila takva stajališta, Diamond (1988, 1990) je u istraživanjima koristila ponešto drukčiji zadatak u kojem dijete može doći do cilja samo ako stvori efikasan plan. Ciljani objekt se nalazi unutar prozirne kutije i može se dohvatiti samo ako dijete otkrije s koje strane kutije se nalazi otvor. S obzirom na to da je ciljani predmet cijelo vrijeme vidljiv, taj zadatak ne zahtijeva kratkoročno pamćenje, već dobro planiranje i samokontrolu. Istraživanja su pokazala da je izvedba u djece u dobi 6,5-7 mjeseci potpuno vođena vidnim informacijama, dok je u dobi 11-12 mjeseci izvedba provođena planski, što potvrđuje da su planirana, svrhovita, prema cilju usmjerena ponašanja prisutna kod djece već s dvanaest mjeseci, ali i da se značajno poboljšavaju krajem prve godine života.

U dobi između prve i treće godine djeca usvajaju i niz vještina koje vode sve boljoj samoregulaciji (Kopp, 1982; Koshanska, Murray i Harlan, 2000). Naime, prvo se u dobi od 12 do 18 mjeseci u djece razvija sposobnost kontrole, koja uključuje svjesnost o njihovu socijalnom okruženju, sposobnost fokusirane pažnje i inhibiciju odgovora. Nadalje, u dobi od 24 mjeseca razvija se temeljna sposobnost samokontrole, koja uključuje sposobnost odgode vlastitih zahtjeva i početak regulacije ponašanja. I na koncu, s 36 mjeseci se pojavljuje sposobnost samoregulacije.

Sve opisane funkcionalne (bihevioralno vidljive) promjene zasigurno su rezultat promjena koje se u to doba događaju u mozgu, posebice promjena u strukturi i funkcioniranju prefrontalne moždane kore. Krajem prve godine života dolazi do značajnih promjena u metabolizmu glukoze (Chugani, 1998). Naime, obrazac metabolizma glukoze u novorođenčeta pokazuje najveću aktivnost u primarnoj osjetnoj i motoričkoj kori, kao i u talamusu, moždanom deblu i vermisu. Frontalna kora je posljednje područje mozga koje pokazuje povećanje u metabolizmu glukoze, i to u periodu 6-12 mjeseci nakon rođenja (Chugani i Phelps, 1996).

Vrlo važne i velike promjene u toj ranoj dobi događaju se u građi piramidnih neurona sloja III prefrontalne moždane kore. Velika važnost upravo te vrste neurona jest u činjenici da su oni glavni "nosioci" dugih asocijacijskih i komisuralnih veza (Schwartz i Goldman-Rakic 1984; Germuska, ., Saha, Fiala i Barbas, 2006), te stoga imaju i središnju uključenost u procese kognitivne obrade (Elston, Benavides-Piccione i DeFelipe, 2001). Koenderink, Uylings i Mrzljak (1994) upravo krajem prve godine života (kad se, podsjetimo, mogu pratiti velike promjene u izvedbi na A-ne-B zadatku) vide značajno povećanje u dužini dendrita piramidnih neurona sloja IIIc u dorzolateralnoj prefrontalnoj moždanoj kori. U istoj dobi Petanjek, Judaš, Kostović i Uylings (2007) pronalaze kako piramidni neuroni sloja IIIc prefrontalne kore dosežu veličinu komparabilnu s onom u odraslih ljudi.

Još jedna od razvojnih promjena koju je moguće povezati s izvedbom na zadacima izvršnih funkcija može biti i razina neurotransmitera dopamina u prefrontalnoj moždanoj kori. Naime, tijekom perioda kad djeca pokazuju značajan napredak na A-ne-B zadatku, značajno se povećava gustoća receptora za dopamin (prema podacima komparativnih istraživanja na rebus majmunima, Lidow, Goldman-Rakić i Rakić, 1991). Dopamin je neurotransmiter koji se smatra vrlo važnim za kognitivne

funkcije, te su mnoga istraživanja na životinjama i na različitim kliničkim skupinama pokazala bliske veze između prijenosa dopamina i kognitivnih deficita (za pregled o važnosti dopamina u neuronskim krugovima prefrontalne moždane kore vidi Goldman-Rakic, Muly i Williams, 2000). Ipak, sama prirode te povezanosti još nije jasna.

Zaključno, istraživanja su pokazala da se u prve dvije godine događaju brojne promjene u kognitivnom razvoju djece. Između 7 i 12 mjeseci djeca pokazuju znatno poboljšanje u sposobnosti radnog pamćenja i inhibicije odgovora. Također u toj dobi su prisutne sposobnosti jednostavnog planiranja. Tijekom druge godine razvijaju se temeljne sposobnosti samoregulacije. Sve te funkcionalne promjene možemo povezati s promjenama koje se događaju u mozgu: promjenama u metabolizmu glukoze, rastu tijela "kognitivnih" piramidnih neurona sloja III, grananju i povećanju dužine dendrita, kao i biokemijskim promjenama (razina dopamina u prefrontalnoj moždanoj kori).

### Predškolska dob (3-6 godina)

Predškolska dob je period intenzivnog kognitivnog razvoja. U dobi između 3 i 6 godina kognitivni napredak je jasno vidljiv u području socijalne kognicije (Wimmer i Perner, 1983), moralnog razvoja (Kohlberg, 1963) te u uspjehu na brojnim izvršnim zadacima: Lurijinu zadatku (Diamond i Taylor, 1996), Stroopovu dan-noć zadatku (Gerstadt, Hong i Diamond, 1994), *go/no-go* zadatku (Livesey i Morgan, 1991), zadatku razvrstavanja karata po različitim dimenzijama (Zelazo, Reznick i Pinon, 1995), te zadatku Hanoi tornja (Welsh, Pennington i Groisser, 1991).

Luria (1966) je razvio zadatak za ispitivanje radnog pamćenja i inhibicije (*Luria's tapping task*) čija paradigma zahtijeva da dijete udari dvaput kada eksperimentator udari jednom, odnosno udari jednom kada eksperimentator udari dvaput. U tom zadatku dijete treba držati na umu dva pravila i inhibirati prirodnu tendenciju da imitira eksperimentatora. Najveći napredak u točnosti na ovom zadatku zabilježen je u dobi između 3,5 i 4 godine, a u brzini odgovaranja između 4,5 i 5 godina (Becker, Isaac i Hynd, 1987; Diamond i Taylor 1996.).

Gerstadt, Hong i Diamond (1994) su po uzoru na Stroopov zadatak za odrasle razvili dan-noć test koji procjenjuje sposobnost inhibicije verbalnog odgovora. U ovom se zadatku od djeteta zahtijeva da kaže "dan" kada vidi crtež zvijezda i mjeseca, te da kaže "noć" kada vidi crtež sunca. Djeca u dobi od 3 i pol do 4 i pol godine imaju znatne poteškoće u rješavanju ovog zadatka, dok djeca iznad 5 godina rješavaju taj zadatak s lakoćom (imaju više točnih odgovora, uz manju latenciju). Još jedan zadatak kojim se procjenjuje inhibicija u toj dobi je *go/no-go* zadatak (Livesey i Morgan, 1991). U tom zadatku od djeteta se zahtijeva određeni odgovor na jedan znak (*go* podražaj), te inhibicija odgovora na drugi znak (*no-go* podražaj). Djeca u dobi 3-4 godine mogu jasno izreći uputu, ali ne mogu inhibirati odgovor na *no-go* podražaj, što se postiže tek u dobi od 4,5 godine.



Osim sposobnosti inhibicije i radnog pamćenja, u predškolskoj dobi se intenzivno razvija i kognitivna fleksibilnost. Zadatak koji se najčešće koristi za ispitivanje kognitivne fleksibilnosti u predškolskoj dobi je zadatak razvrstavanja karata po različitim dimenzijama (Zelazo, Carter, Reznick i Frye., 1995). Djetetu se pokazuje karta s ucrtanim obojenim oblicima te se od njega traži da prvo razvrsta karte po jednoj dimenziji (npr. boji), a nakon toga po drugoj dimenziji (npr. obliku) te se promatra djetetova mogućnost promjene kognitivnog seta. Zelazo i Frye (1997) ističu da većina trogodišnjaka može složiti karte po jednoj dimenziji, ali imaju poteškoća kada dođe do promjene pravila. Većina djece u dobi 4-5 godina nema poteškoća pri promjeni kognitivne udešenosti, odnosno uspješno rješava ovaj zadatak.

U dobi 3-5 godina također se poboljšava i sposobnost planiranja. Zadatak koji se često koristi za ispitivanje sposobnosti planiranja je Hanoi toranj (Welsh, Pennington i Groisser, 1991), u kojem se od djeteta traži da, dobro planirajući, postavi tri diska u zadani položaj na štapu. Ovo je primjer dobro definirane problemske situacije u kojoj djeca postižu značajan napredak u izvedbi u dobi između 3 i 4 godine, a potpuno postignuće u dobi između 5 i 6 godina (Klahr i Robinson, 1981).

Dakle, mnoga su bihevioralna istraživanja pokazala velike razvojne promjene na različitim zadacima koji uključuju procese izvršnih funkcija u djece dobi 3 do 6 godina. Međutim, vrlo se malo zna o strukturalnim i kemijskim promjenama središnjeg živčanog sustava koje su u podlozi tih bihevioralnih promjena. Naime, te se promjene istražuju različitim metodama analize tkiva mozga, a materijal za analizu iz tog razdoblja je iznimno teško i rijetko dostupan. Iz tih je razloga količina podataka (posebice u odnosu na velike interindividualne razlike) o promjenama mozga u ovoj dobi izrazito mala. Ipak, istraživanja ističu da je u tom razdoblju u prefrontalnoj kori količina dendritičkih spina (dijelovi dendrita piramidnih neurona na kojima je smještena glavina ekscitacijskih sinapsi) još uvijek mnogo veća od one u odraslom mozgu. Naime, postnatalno dolazi do velikog stvaranja sinapsi (te ih tada ima znatno više nego u mozgu odrasle osobe), čiji se broj onda s vremenom smanjuje (eliminacija sinapsi, engl. *synaptic pruning*) tako da "opstaju" one koje su se iskustvom, tj. aktivnom uporabom, pokazale potrebnima. Tako "...ponavljani okolinski utjecaj služi kao vodič u stvaranju optimalne kortikalne arhitekture za buduće potrebe baš te jedinice" (Chugani, 1998; str. 186). Čini se da upravo takav, "preveliki" broj sinapsi tvori anatomske supstrate za neuralnu plastičnost i za neke vrste učenja, te omogućuje značajne promjene načina obrade informacija u mozgu. Huttenlocher i Dabholkar (1997) su u dobi od 3,5 godine pronašli najveću gustoću sinapsi u prefrontalnoj kori od svih promatranih razdoblja. Pad, tj. značajno smanjenje broja sinapsi u prefrontalnoj se kori događa tek sredinom adolescencije (Huttenlocher i Dabholkar, 1997), premda neki autori smatraju da se to događa i kasnije, tj. u ranoj odrasloj dobi (Kostović, 1990). Glavna histokemijska promjena u toj dobi jest pojava maksimalne histokemijske reaktivnosti na acetilkolinesterazu (AChE) asocijacijskih piramidnih neurona sloja III (Kostović, Škavić i Strinović, 1988) koja vjerojatno odražava promjene u kolinergičkoj inervaciji, a važna je u

sklopu razmatranja kolinergičke hipoteze kognitivnih funkcija. AChE reaktivnost tih neurona doseže maksimalni intenzitet tek u mlađih odraslih osoba (Kostović, Škavić i Strinović., 1988).

Zaključno, možemo reći da se u periodu između 3 i 5 godina događaju vrlo značajne promjene u izvršnim funkcijama. Sposobnost inhibiranja dominantnog odgovora značajno raste s najvećim poboljšanjem između 3 i 4 godine. Sposobnost inhibiranja odgovora i promjene kognitivnog seta pojavljuje se u dobi od 4 godine, kada djeca također postaju sposobna preuzeti perspektivu druge osobe. U dobi od 4 godine djeca počinju planirati i koristiti jednostavne strategije. U isto vrijeme njihov mozak je u razdoblju intenzivnih promjena – broj sinapsi u prefrontalnoj moždanoj kori još je uvijek mnogo veći od broja u odraslih osoba, te dolazi do fine kemijske maturacije “kognitivnih” piramidnih neurona sloja IIIc.

### Srednje djetinjstvo i adolescencija do odrasle dobi

U dobi između 6 i 11 godina napredak je jasno vidljiv u sposobnostima kognitivne fleksibilnosti (posebno fleksibilno mijenjanje na novi kognitivni set i ponovno vraćanje na stari), radnom pamćenju, planiranju te ponajviše u samoj brzini odgovora.

Zadatak koji se najčešće koristi za ispitivanje kognitivne fleksibilnosti u toj dobi je Wisconsin test razvrstavanja karata. Za razliku od zadatka razvrstavanja karata po različitim dimenzijama, u ovom zadatku djeca sama trebaju otkriti koji je kriterij sortiranja točan. Koristeći ovaj zadatak, neki istraživači su pokazali da djeca u dobi od 6 do 10 godina pokazuju znatna poboljšanja u izvedbi, ali tek u dobi 13-15 godina postižu izvedbu na razini odraslih (Chelune i Baer, 1986; Chelune i Thompson, 1987; Welsh, Pennington i Groisser, 1991).

Izvršne funkcije koje se također razvijaju tijekom srednjeg djetinjstva su planiranje i rješavanje problema. Zadatak koji je razvijen za ispitivanje ovih sposobnosti je Londonski toranj (Shallice, 1982) u kojem dijete mora postaviti određen broj diskova u zadani položaj sa zadanim brojem pokreta. Izvedba koji se temelji samo na broju pogrešaka poboljšava se u razdoblju od srednjeg djetinjstva do rane odrasle dobi, a ona koja se temelji na broju pogreški i vremenu izvedbe postiže svoj plato s 13 godina (Levin i sur, 1996).

Ostali zadaci koji se ponekad koriste za procjenu planiranja i rješavanja problema su Rey-Osterriethov test složenog lika (Rey, 1964), Labirint subtest iz WISC-III (Wechsler, 1989) i Porteusov test labirinta (Porteus, 1959). Točnost u izvedbi na ovim zadacima raste od djetinjstva preko adolescencije (Waber i Holmes, 1985).

Nadalje, tijekom srednjeg djetinjstva se također poboljšava i brzina obrade informacija, te posljedično i brzina davanja odgovora (Hale, 1990; Kail, 1991).

U osnovnoškolskoj dobi (7-15 godina) razvija se i sposobnost razumijevanja pojmova (Levine, Stuss i Milberg., 1995), kao i metakognitivne sposobnosti svjesnog nadgledanja i kontroliranja procesa vlastitog mišljenja (Flavell, 1979).

Dakle, možemo reći da je razdoblje srednjeg djetinjstva i adolescencije razdoblje dinamičkog bihevioralnog, kognitivnog i emocionalnog razvoja. Anatomski, eliminacija prekobrojnih sinapsi u prefrontalnoj kori još nije dovršena. U dobi od 7 godina neuralna gustoća je još 10% iznad prosječne odrasle vrijednosti, a čak i u dobi od 11 godina djeca imaju više sinapsi nego odrasli ljudi (Huttenlocher, 1979). U dobi 9-10 godina počinje smanjivanje razine metabolizma glukoze, a razina koja odgovara odrasloj dobi dostiže se tek u dobi 16-18 godina (Chugani, 1994).

Neka istraživanja govore da tijekom adolescencije dolazi do smanjenja volumena sive tvari, te da su te promjene regionalno specifične. I dok neki smatraju da su te promjene apsolutne, tj. da primjerice siva tvar u frontalnom režnju ima maksimalni volumen u dobi 11-12 godina, te da se nakon toga smanjuje (Giedd i sur., 1999), drugi govore o relativnom smanjenju udjela sive tvari (Sowell, Thompson, Holmes, Jernigan i Toga, 1999) između adolescencije i odrasle dobi, što je vjerojatno odraz povećane mijelinizacije u perifernim područjima moždane kore. Histološke studije su također pokazale da se mijelinizacija bijele tvari nastavlja i nakon adolescencije, pa čak i u ranoj odrasloj dobi (Giorgio i sur., 2008).

Obrazac maturacije mozga tijekom tih godina (od adolescencije do odrasle dobi) drukčiji je od ranijih godina i lokaliziran je na područje prefrontalne moždane kore, s relativno malo promjena na drugim mjestima. Ipak, relativno se malo zna o tome kako neuronski krugovi sazrijevaju u tom prijelazu iz adolescencije u odraslu dob. Jedan od odgovora mogle bi biti i promjene u dopaminskom sustavu u toj dobi (Tseng i O'Donnell, 2007; Weickert, i sur., 2007) zbog kojih se i simptomi nekih neuropsihijatrijskih poremećaja (posebice shizofrenije) manifestiraju po prvi put baš tijekom tog životnog razdoblja.

Funkcionalno, velik broj sposobnosti za koje je zaslužan čeonni režanj ima produženi period razvoja koji se nastavlja i nakon dvanaeste godine života (za opsežan pregled literature vidi Romine i Reynolds, 2005). Elektrofiziološka istraživanja uz primjenu evociranih potencijala pokazuju da prefrontalna moždana kora dozrijeva sve do kasne adolescencije, te da amplituda elektrofizioloških odgovora pokazuje značajne korelacije s bihevioralnim kapacitetima (Segalowitz i Davies, 2004).

Zaključno, u razdoblju srednjeg djetinjstva i adolescencije dolazi do napretka u sposobnostima kognitivne fleksibilnosti i planiranja, te brzine davanja odgovora. Premda tijekom adolescencije ne možemo govoriti o ubrzanom napretku, promjene u izvedbi (a ponajviše u brzini davanja odgovora) mogu se pratiti sve do rane odrasle dobi. Jednako tako, tijekom adolescencije i rane odrasle dobi još se uvijek mogu pratiti promjene u središnjem živčanom sustavu – eliminacija prekobrojnih sinapsi, promjene u metabolizmu glukoze, mijelinizacija, promjene u neurotransmiterskim sustavima.

## ZAKLJUČAK

Posljednjih godina sve je više razvojnih istraživanja izvršnih funkcija te njihove povezanosti s prefrontalnom moždanom korom. Istraživanja pokazuju da različiti procesi obuhvaćeni terminom izvršne funkcije imaju svoje različite razvojne stadije, pojavljuju se, razvijaju i sazrijevaju u različito vrijeme. Promjene u izvršnim funkcijama možemo povezati i s promjenama koje se u to doba događaju u središnjem živčanom sustavu, premda najčešće možemo govoriti samo o koincidencijama u razvoju, koje ne upućuju na uzročno-posljedičnu povezanost promatranih promjena. Tako u prve dvije godine života dolazi do poboljšanja u sposobnostima radnog pamćenja, inhibicije odgovora i samoregulacije, dok istodobno u mozgu dolazi do promjena u metabolizmu glukoze, rastu tijela "kognitivnih" piramidnih neurona sloja III, granjanju i povećanju dužine dendrita te promjenama u razini dopamina u prefrontalnoj moždanoj kori. Daljni značajni napredak odvija se u razdoblju od 3 do 5 godina. Dolazi do poboljšanja u sposobnostima inhibiranja dominantnog odgovora, mijenjanja kognitivnog seta i jednostavnog planiranja. Istovremeno u mozgu dolazi do fine kemijske maturacije piramidnih neurona, a i broj sinapsi u prefrontalnoj moždanoj kori još je uvijek mnogo veći od broja u odraslih osoba. Nadalje, u razdoblju srednjeg djetinjstva i adolescencije dolazi do napretka u sposobnostima kognitivne fleksibilnosti i planiranja te posebno brzine davanja odgovora. Promjene u navedenim sposobnostima možemo pratiti sve do rane odrasle dobi. Promjene koje u tom razdoblju možemo pratiti u središnjem živčanom sustavu jesu: eliminacija prekobrojnih sinapsi, promjene u metabolizmu glukoze, mijelinizacija te promjene u neurotransmiterskim sustavima.

## LITERATURA

- Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychology*, 8, 71-82.
- Anderson, V., Lajoie, G., Bell, R. (1995). *Neuropsychological assessment of the school-aged child*. Melbourne: University of Melbourne.
- Baddeley, A. (1996). Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology: Human Experimental Psychology*, 49A, 5-28.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 295-307.
- Becker, M.G., Isaac, W., Hynd, G.W. (1987). Neuropsychological development of nonverbal behaviors attributed to "frontal lobe" functioning. *Developmental Neuropsychology*, 3, 275-298.
- Beer, J.S., John, O.P., Scabini, D., Knight, R.T. (2006). Orbitofrontal cortex and social behavior: integrating self-monitoring and emotion-cognition interactions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, 871-879.
- Bodner, M., Kroger, J., Fuster, J.M. (1996). Auditory memory cells in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport*, 7, 1905-1908.

- Brodmann, K. (1909, 1999). *Localisation in the cerebral cortex*. London: Imperial College Press.
- Brodmann, K. (1912). Neue Ergebnisse über die vergleichende histologische Lokalisation der Grosshirnrinde mit besonderer Berücksichtigung des Stirnhirns. *Anatomischer Anzeiger*, 41, 157-216.
- Carlson, S.M., Moses, L.J., Hix, H.R. (1998). The role of inhibitory processes in young children's difficulties with deception and false belief. *Child Development*, 69, 672-691.
- Chelune, G.J., Bear, R.A. (1986). Developmental norms for the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 219-228.
- Chelune, G.J., Thompson, L.L. (1987). Evaluation of the general sensitivity of the Wisconsin Card Sorting Test among younger and older children. *Developmental Neuropsychology*, 3, 81-89.
- Chugani, H.T. (1994). Development of regional brain glucose metabolism in relation to behavior and plasticity. U G. Dawson, K.W. Fischer (ur), *Human behavior and the developing brain*, 153-175. New York: The Guilford Press.
- Chugani, H.T. (1998). A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Preventive medicine*, 28, 184-188.
- Chugani, H.T., Phelps, M.E. (1986). Maturation changes in cerebral function in infants determined by xxxxxx positron emission tomography. *Science*, 231, 840-843.
- Damasio, A.R., Anderson, S.W. (1993). The frontal lobes. U K. M. Heilman, E. Valenstein (ur.), *Clinical neuropsychology*, 409-460. New York: Oxford University Press.
- Diamond, A. (1988). The abilities and neural mechanism underlying A-not-B performance. *Child Development*, 59, 523-527.
- Diamond, A. (1990). Developmental time course in human infants and infant monkeys, and the neural bases of inhibitory control in reaching. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 608, 637-676.
- Diamond, A. (1991). Neuropsychological insights into the meaning of object concept development. U S. Carey, R. Gelman (ur.), *The epigenesis of mind: Essays on biology and cognition*, 67-110. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Diamond, A. (2002). Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: cognitive functions, anatomy and biochemistry. U D. Stuss, R. Knights (ur.), *Principles of frontal lobe function*, 466-503. New York: Oxford University Press.
- Diamond, A., Goldman-Rakic, P.S. (1989). Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's A-not-B task: Evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 74, 24-40.
- Diamond, A., Taylor, C. (1996). Development of an aspect of executive control: Development of the abilities to remember what I said and to "Do as I say, not as I do". *Developmental Psychobiology*, 29, 315-334.
- Diamond, A., Zola-Morgan, S., Squire, L.R. (1989). Successful performance by monkeys with lesions of the hippocampal formation on A-not-B and object retrieval, two tasks that mark developmental changes in human infants. *Behavioral Neuroscience*, 103, 526-537.
- Elston, G.N., Benavides-Piccione, R., DeFelipe, J. (2001). The pyramidal cell in cognition: a comparative study in human and monkey. *Journal of Neuroscience*, 21, RC163.

- Flavell, J.H. (1979). Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive-development inquiry. *American Psychologist*, 34, 906-911.
- Fleck, M.S., Daselaar, S.M., Dobbins, A.G., Cabeza, R. (2006). Role of prefrontal and anterior cingulate regions in decision-making processes shared by memory and nonmemory tasks. *Cerebral Cortex*, 16, 1623-1630.
- Fuster, J.M. (2002). Frontal and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, 31, 373-385.
- Germuska, M., Saha, S., Fiala, J., Barbas, H. (2006). Synaptic distribution of laminar-specific prefrontal-temporal pathways in primates. *Cerebral Cortex*, 16, 865-875.
- Gerstadt, C.L., Hong, Y.J., Diamond, A. (1994). The relationship between cognition and action: Performance of children 3½ - 7 years old on Stroop-like day-night test. *Cognition*, 53, 129-153.
- Giedd, J., Blumenthal, J., Jeffries, N.O., Castellanos, F.X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A.C., Rapoport, J.L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2, 861-863.
- Giorgio, A., Watkins, K.E., Douaud, G., James, A.C., James, S., De Stefano, N., Matthews, P.M., Smith, S.M., Johansen-Berg, H. (2008). Changes in white matter microstructure during adolescence. *NeuroImage*, 39, 52-61.
- Golden, C.J. (1981). The Luria-Nebraska Children's Battery: Theory and formulation. U G.W. Hund, J.E. Obrzut (ur.), *Neuropsychological assessment of the school-aged child*, 277-302. New York: Grune & Stratton.
- Goldman-Rakic, P.S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational knowledge. U F. Plum, V. Mountcastle (ur.), *Handbook of physiology*, Vol. 5, 373-372. Bethesda, MD: American Physiological Society.
- Goldman-Rakic, P.S. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. U J. Grafman, K.J. Holyoak, F. Boller (ur.), *Structure and functions of the human prefrontal cortex. Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 71-83. New York: New York Academy of Sciences.
- Goldman-Rakic, P.S., Muly, E.C., Williams, G.V. (2000). D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Research Reviews*, 31, 295-301.
- Hale, S. (1990). A global developmental trend in cognitive processing speed. *Child Development*, 61, 653-663.
- Hughes, C., Graham, A. (2002). Measuring Executive Functions in Childhood: Problems and Solutions? *Child and Adolescent Mental Health*, 7, 131-142.
- Huttenlocher, P.R. (1979). Synaptic density in the human frontal cortex: Developmental changes and effects of aging. *Brain Research*, 163, 195-205.
- Huttenlocher, P.R., Dabholkar, A.S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 387, 167-178.
- Judaš, M., Ceganec, M. (2007). Adult structure and development of the human fronto-opercular cerebral cortex (Broca's region). *Clinical Linguistics and Phonetics*, 21, 975-989.
- Kail, R. (1991). Development of processing speed in childhood and adolescence. U H.W. Reese (ur.), *Advances in child development and behavior*, 151-185. New York: Academic Press.



- Klahr, D., Robinson, M. (1981). Formal assessment of problem solving and planning processes in preschool children. *Cognitive Psychology*, 13, 113-148.
- Kochanska, G., Murray, K.T., Harlan, T. (2000). Effortful control in early childhood: Continuity and change, antecedents, and implications for social development. *Developmental Psychology*, 36, 220-232.
- Koechlin, E., Danek, A., Burnod, Y., Grafman, J. (2002). Medial prefrontal and subcortical mechanisms underlying the acquisition of motor and cognitive action sequences in humans. *Neuron*, 35, 371-381.
- Koenderink, M.J.T., Uylings, H.B.M., Mrzljak, L. (1994). Postnatal maturation of the layer III pyramidal neurons in the human prefrontal cortex: a quantitative Golgi analysis. *Brain Research*, 653, 173-182.
- Kohlberg, L. (1963). The development of children's orientations toward a moral order: I. Sequence in the development of moral thought. *Vita humana*, 6, 11-33.
- Kondo, H., Osaka, N., Osaka, M. (2004). Cooperation of the anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex for attention shifting. *NeuroImage*, 23, 670-679.
- Kopp, C.B. (1982). Antecedents of self-regulation: A developmental perspective. *Developmental Psychology*, 18, 199-214.
- Kostović, I. (1990). Structural and histochemical reorganization of the human prefrontal cortex during perinatal and postnatal life. *Progress in Brain Research*, 85, 223-240.
- Kostović, I., Škavić, J., Strinović, D. (1988). Acetylcholinesterase in the human frontal associative cortex during the period of cognitive development: early laminar shifts and late innervation of pyramidal neurons. *Neuroscience Letters*, 90, 107-112.
- Kringelbach, M.L., Rolls, E.T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, 72, 341-372.
- Lane, R.D., Fort, C.L., Ryan, L., Trouard, T. (2000). Activation of medial prefrontal cortex during selective attention to subjective emotional responses. *NeuroImage*, 5, S926.
- Lazeron, R.H.C., Rombouts, S.A.R.B., Machielsen, W.C.M., Scheltens, P., Witter, M.P., Uylings, H.B.M., Barkhof, F. (2000). Visualizing brain activation during planning: the Tower of London test adapted for functional MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 21, 1407-1414.
- Levin, H.S., Fletcher, J.M., Kufera, J.A., Harward, H., Lilly, M.A., Mendelsohn, D., Bruce, D., Eisenberg, H.M. (1996). Dimensions of cognition measured by the Tower of London and other cognitive tasks in head-injured children and adolescents. *Developmental Neuropsychology*, 12, 17-34.
- Levine, B., Stuss, D.T., Milberg, W.P. (1995). Concept generation: Validation of a test of executive functioning in a normal aging population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17, 740-758.
- Lidow, M.S., Goldman-Rakić, P.S., Rakić, P. (1991). Synchronized overproduction of neurotransmitter receptors in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Science*, 88, 10218-10221.
- Livesey, D. J., Morgan, G. A. (1991). The development of response inhibition in 4- and 5-year old children. *Australian Journal of Psychology*, 43, 133-137.
- Loose, R., Kaufmann, C., Auer, D.P., Lange, K.W. (2003). Human prefrontal and sensory cortical activity during divided attention tasks. *Human Brain Mapping*, 18, 249-259.

- Luria, A.R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New York: Basic.
- Luria, A.R. (1969). Frontal lobe syndromes. U P.J. Vinken, G.W. Bruyn (ur.), *Handbook of clinical neurology*, 725-757. Amsterdam: North Holland.
- Matsumoto, K., Tanaka, K. (2004). The role of the medial prefrontal cortex in achieving goals. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 178-185.
- Miller, E. K., Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202.
- Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100.
- Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Moll, F.T., Bramati, I.E., Andreiuolo, P.A. (2002). The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 60, 900-905.
- Parris, B.A., Thai, N.J., Benattayallah, A., Summers, I. R., Hodgson, T.L. (2007). The role of the lateral prefrontal cortex and anterior cingulate in stimulus-response association reversals. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 13-24.
- Petanjek, Z., Judaš, M., Kostović, I., Uylings, H. (2007). Lifespan alterations of basal dendritic trees of pyramidal neurons in the human prefrontal cortex: a layer-specific pattern. *Cerebral Cortex*, doi:10.1093/cercor/bhm124.
- Piaget, J. (1954). *The construction of reality in the child*. New York: Basic Books.
- Porteus, S. (1959). *The maze test and clinical psychology*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Powell, B.K., Voeller, K.K. (2004). Prefrontal Executive Function Syndromes in Children. *Journal of Child Neurology*, 19, 785-797.
- Preuss, T.M. (1995). Do rats have prefrontal cortex? The Rose-Woosley-Akert program reconsidered. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7, 1-24.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Rolls, E.T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55, 11-29.
- Romine, C.B., Reynolds, C.R. (2005). A model of the development of frontal lobe functioning: findings from a meta-analysis. *Applied Neuropsychology*, 12, 190-201.
- Rose, J.E., Woolsey, C.N. (1948). The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Research Publications Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 27, 210-232.
- Rubino, V., Blasi, G., Latorre, V., Fazio, L., d'Errico, I., Mazzola, V., Caforio, G., Nardini, M., Popolizio, T., Hariri, A., Arciero, G., Bertolino, A. (2007). Activity in medial prefrontal cortex during cognitive evaluation of threatening stimuli as a function of personality style. *Brain Research Bulletin*, 74, 250-257.
- Schwartz, M.L., Goldman-Rakic P.S. (1984). Callosal and intrahemispheric connectivity of the prefrontal association cortex in rhesus monkey: relation between intraparietal and principal sulcal cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 226, 403-420.
- Segalowitz, S.J., Davies, P.L. (2004). Charting the maturation of the frontal lobe: an electrophysiological strategy. *Brain and Cognition*, 55, 116-133.

- Semendeferi, K., Lu, A., Schenker, N., Damasio, H. (2002). Humans and great apes share a large frontal cortex. *Nature Neuroscience*, 5, 272-276.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Simpson, J.R., Drevets, W.C., Snyder, A.Z., Gusnard, D.A., Raichle, M.E. (2003). Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During anticipatory anxiety. *Proceedings of the National Academy of Science*, 98, 688-693.
- Sowell, E.R., Thompson, P.M., Holmes, C.J., Jernigan, T.L., Toga, A.W. (1999). In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature Neuroscience*, 2, 859-861.
- Spreen, O., Risser, A.H., Edgell, D. (1985). *Developmental Neuropsychology*. New York: Oxford University Press.
- Stuss, D.T., Benson, D.F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.
- Stuss, D.T., Alexander, M.P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63, 289-298.
- Thatcher, R.W. (1991). Maturation of the human frontal lobes. Physiological evidence for staging. *Developmental Neuropsychology*, 7, 397-419.
- Thatcher, R.W. (1992). Cyclical cortical reorganization during early childhood. *Brain and Cognition*, 20, 24-50.
- Tseng, K.Y., O'Donnell, P. (2007). Dopamine modulation of prefrontal cortical interneurons changes during adolescence. *Cerebral Cortex*, 17, 1235-1240.
- Unterrainer, J.M., A.M. (2006). Planning and problem solving: From neuropsychology to functional neuroimaging. *Journal of Physiology – Paris*, 99, 308-317.
- Waber D.P., Holmes J.M. (1985). Assessing children's copy productions of the Rey-Osterrieth complex figure. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 7, 264-280.
- Wechsler, D. (1989). *Wechsler preschool and primary scale of intelligence-revised*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Weickert, C.S., Webster, M.J., Gondipalli, P., Rothmond, D., Fatula, R.J., Herman, M.M., Kleinman, J.E., Akil, M. (2007). Postnatal alterations in dopaminergic markers in the human prefrontal cortex. *Neuroscience*, 144, 1109-1119.
- Welsh, M.C., Pennington, B.F., Groisser, D.B. (1991). A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Developmental Neuropsychology*, 7, 131-149.
- Wimmer, H., Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13, 103-128.
- Yamasaki, H., LaBar, K.S., McCarthy, G. (2002). Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. *Proceedings of the National Academy of Science*, 19, 11447-11451.
- Yoon, J.H., Hoffman, J.N., D'Esposito, M. (2007). Segregation of function in the lateral prefrontal cortex during visual object working memory. *Brain Research*, 1184, 217-225.
- Zelazo, P.D., Carter, A., Reznick, J.S., Frye, D. (1995). Early development of executive function: A problem-solving framework. *Review of General Psychology*, 1, 198-226.

Zelazo, P.D., Frye, D. (1997). Cognitive complexity and control: A theory of the development of deliberate reasoning and intentional action. U M. Stemenov (ur.), *Language structure, discourse, and the access to consciousness*, 113-153. Amsterdam: John Benjamins.

Zelazo, P.D., Reznick, J.S., Pinon, D.E. (1995). Response control and the execution of verbal rules. *Developmental Psychology*, 31, 508-517.

## THE DEVELOPMENT OF EXECUTIVE FUNCTIONS AND THEIR NEUROLOGICAL CORRELATES

### Summary

Executive functions have recently been defined as a series of interrelated processes (planning, temporal organization of behaviour, goal anticipation, initiating activities, monitoring activities, capability to inhibit or postpone the response, response evaluation, cognitive flexibility) needed to ensure a purposeful, goal oriented behaviour. Numerous studies have suggested executive function to be connected with the frontal lobes, i.e. with the prefrontal cerebral cortex. A number of recent developmental studies of executive functions show that executive function processes have their own developmental paths; start developing and mature each at a different time. The paper plans to present different developmental paths of executive function processes and related brain changes throughout the three development periods: (1) early childhood, (2) preschool period, (3) childhood and adolescence into adulthood.

**Key words:** executive functions, prefrontal cortex, development

Primljeno: 21. 04. 2008.