

Ergenlik Döneminde Beynin Yapısal ve Nörokimyasal Değişimi

Gonca Çelik¹, Ayşegül Tahiroğlu², Ayşe Avcı³

¹Uz.Dr., ²Yrd.Doç.Dr., ³Prof.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Adana

ÖZET

Gelişimin önemli basamaklarından olan ergenlik pek çok duygusal ve davranışsal güçlük ile ilişkilidir. Ergenlik döneminde beyin gelişiminin ruhsal sorunlar için hem koruyucu hem de risk oluşturu etkileri vardır. Bu gözden geçirme metninde ergenlik döneminde beynin yapısal, nörokimyasal değişim sürecinin irdelenmesi amaçlanmıştır. Ergenlik döneminde beynin yapısal ve biyokimyasal gelişimi ve değişimi ile ilgili yazın taranmış. Üreme hormonları gibi bu gelişim üzerine etki gösteren etmenler ile ilgili bilgiler derlenmiştir. Yazın özetinin yanı sıra beyinde gözlenen ergenliğe bağlı değişikliklerin psikiyatrik bozukluklar ve belirtile ile ilişkisi tartışılmıştır. Ergen beyni belirgin bir biçimde yapısal gelişim gösterir ve zedelenmeye yanıt açısından erişkin beynine göre daha duyarlıdır. Ergenlik döneminde, yeni hücre oluşumu, hücre kaybı, yeni yolların oluşumu, dallanma ve budanmayı içeren pek çok süreç ile beyinde beyaz madde artarken, gri madde azalır. Bazal gangliyon hacmindeki artış ergenlik boyunca bağımlılık yapan maddelere duyarlılık ile sonuçlanır. GABA-erjik sistem ergenlik döneminde beynin baskın inhibitör sistemidir; ergenlerin alkol-madde kullanımı GABA-erjik sistemi bozarak erişkinlik döneminde alkol-madde bağımlılığı riskini artırır. Üreme hormonları tarafından tetiklenen Hipotalamo-pitiüter Aks ergenlerin olumsuz yaşam olayları karşısında stres duyarlılığı ile ilişkilidir. Ergenliğe özgü gelişim ve değişimi anlamak; ergenin ruhsal muayenesi, tanı koyma ve tedavi seçiminde hekimlere önemli katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Ergenlik, üreme hormonları, nörokimya

(*Klinik Psikiyatri 2008;11:42-47*)

SUMMARY

Structural and Neuro-Chemical Changes of Brain in Adolescence

Adolescence which is important developmental process relate to many emotional and behavioral problems. There are both protective and risky effects of brain developmental process through adolescence. In this review, it is aimed to discuss the structural and neuro-chemical changes of brain in adolescence. Literature related to development and changes of the brain through adolescence was searched and findings were discussed. Data include many factors which have effect on this process such as sex hormones were reviewed. Together with summary of literature, the relationship between brain development and changes in adolescence and psychiatric disorders or symptoms were discussed. Brain develops and changes through adolescence and it is much vulnerable than adults' brain. In Brain of adolescents, white mater increases and grey mater decreases through many processes including neurogenesis, apoptosis, synaptogenesis. Increasing basal ganglia volume causes susceptibility for drug addiction. GABA-ergic system is dominant inhibitor system through adolescence. Alcohol-drug use in adolescence causes increased risk of addiction in adulthood because of deterioration of GABA-ergic system. Hypotalamo-pituitary axe which triggered by sex hormones relates to stress responds against the negative life experience. To understand of this developmental process is important to examine, diagnosing and treatment of adolescence for clinicians.

Key Words: Adolescence, sex hormones, neurochemistry.

GİRİŞ

Erinlik, hipotalamo-pitiüter-adrenal-gonadal aksta seks hormonlarının salınımı ve olgunlaşması ile başlar. Kızlarda ortalama 11 (8-13); erkeklerde ise 13 (10-14) yaş civarına denk gelir. Yakın dönemlerde yapılan çalışmalar erinlik ile ilgili gelişimin başlangıcından ve düzenlenmesinden GPR-54 adlı bir geni sorumlu tutmaktadır (Seminara ve ark. 2003).

Ergenlik dönemi boyunca nöral ağların yeniden yapılandığı, bazı beyin bölgelerinde değişiklikler görüldüğü, genel olarak beyaz madde miktarında artma ve gri maddede azalma olduğu bilinmektedir (Benes ve ark. 2003, Blumberg ve ark. 2003).

Ergenlik beyin belirgin gelişime ve değişime gösterir ve zedelenmeye beynine göre daha açıktır (Adriani ve Laviola 2004, Dahl 2004, Olazabal ve ark. 2002). Ergenlik dönemine özgü davranışsal ve duygusal değişiklikler gözlenmeye başlandığında frontal lobun yapısal gelişimi henüz tamamlanmamıştır. Yapısal değişimin etkileri evrelere göre özetlenecek olursa;

1. Erken ergenlikte heyecan arayışı, emosyonel uyarılmışlık, ödül arayışı;
2. Orta ergenlikte davranış ve duygulanımın düzenlenmesinde problemler ve risk alma davranışına yatkınlık;
3. Geç ergenlikte frontal lobun olgunlaşması ile davranış ve duygusal tepkilerin denetiminin kolaylaştırılması olarak sıralanabilir (Paus 2005).

Erillik sürecinde ergen beyninin olgunlaşması şu şekilde özetlenebilir (Dahl 2001);

- 1) Eril beyninin değişiklikleri hormonal değişikliklerin öncülüdür.
- 2) Gelişimsel hormonlarda artış eril beyninin değişikliklerinin bir sonucudur.
- 3) Gelişimsel değişim erillik sürecinden bağımsız olabilir.
- 4) Gelişimsel süreç dolaylı yollardan erillikle ilgili bağlantılı olabilir.

Ergenlik döneminde Beyinde Görülen Yapısal Değişiklikler

Ergen beyninin yeniden yapılanması, erken beyin

gelişimindeki nöral ağlarla benzer düzenekler aracılığıyla olmaktadır. Nöron oluşumu, hücre kaybı, aksonal uzantıların büyümesi, aksonal dalanma, dendritik uzama ve kısalma, sinaps oluşumu ve sinaptik budanmayı içeren süreçlerle beyin morfolojik yapısı baştan düzenlenir (Rankin ve ark. 2003, Benes ve ark. 2000).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmalarında erillik döneminin başlangıcından hemen önce gri maddede artış, sonrasında azalma görüldüğü bildirilir (Giedd 2004). Hüresel düzeyde bu değişikliğin nedeni erken erillik döneminde akson ve sinapsların aşırı üretimi, puberte sonrasında ise hızlı sinaptik budanmanın olmasıdır (Andersen ve Teicher 2004). Gri maddedeki artış erken ve orta ergenliğe kadar devam ettikten sonra plato çizer ve sonraki her on yılda bir %5 oranında azalır (Giedd ve ark. 1999, Andersen ve Breedlove 2004, Courchesne ve ark. 2003). Normal ergenlikte parietal ve temporal kortikal alanlarda gri madde azalması olurken prefrontal ve frontal alanlarda bu azalma daha azdır. Buna karşın çocukluk çağı başlangıçlı şizofrenisi olan ergenlerde prefrontal ve frontal alanlarda dramatik bir gri madde kaybı görülür. Gri maddedeki sinaptik yapılanma ve yıkım arka bölgelerden ön bölgeye doğru oluşur. Bu değişiklikler ergenlikte kazanılan, sistematik ve çok yönlü düşünme gibi bilişsel yetilerin gelişmesi için gerekli nörolojik yapılanma ile ilişkilidir (Sporn ve ark. 2003, Shimamura 1995, Rivkin 2000).

Ergenlik döneminde değişiminin psikopatoloji ile en çok ilişkilendirilen yapılarından biri bazal gangliyonlardır. Bazal gangliyon miktarındaki artış ergenlik boyunca yaşamın üçüncü on yılına kadar devam ederek, dördüncü on yılda kararlı bir duruma ulaşır. Ergenlik döneminde bazal gangliyon yapıları bağımlılık yapan ilaçlara daha duyarlıdır. Bazal gangliyonlar ve alt yapıları, anterior singulat alan, premotor ve motor kortekste nöral ağ ile ilişkilidir. Bazal gangliyonlar bu karmaşık yollarla prefrontal bölge üzerine etki sağlar. Bu nöral yapılanma ve ilişkiler bütünü, bazal gangliyonların motivasyonel ve davranışsal çıktıları düzenlemekteki rolünü açıklar (Chambers ve ark. 2001, Chambers ve ark. 2003). Motor kontrol ve motivasyonel süreklilikten oluşan çıktılardaki bozukluklar, bu karmaşık ağ sistemindeki fizyolojik etkiler ya da

dağılımlar nedeniyle, antisosyal davranış, dürtüsellik, madde kötüye kullanımı ve bağımlılık gibi sonuçlara yol açabilmektedir. Ayrıca orta ergenlik döneminde zayıf dürtü kontrolü ve bağımlılık davranışları bazal ganglionların inen yolaklarındaki gelişimsel gecikme ile ilişkilendirilir (Breiter ve ark 2001, Swanson 2000, Potenza 2001).

Giedd ve ark.'na (1997) göre her iki kaudat hacmi ve sol globus pallidus hacmi erkeklerde kızlara oranla daha fazla azalma göstermektedir. Bu yapılarıdaki hacim azalması erkeklerde dürtü kontrolünün daha yetersiz olması ile ilişkilidir. Kızlarda hipokampal hacim, erkeklerde ise amigdala hacmi daha fazladır. Hipokampal ve amigdala hacimlerinde bu farklılık Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Tourette Bozukluğu ve erken başlangıçlı Obsesif Kompulsif Bozukluk gibi nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabilir (Aylward ve ark 1996, Castellano ve ark. 2003, Peterson ve ark. 2003). Bütün bu bozukluklar erkeklerde daha sık görülmektedir. Kızlarda ise amigdala hacmindeki azalmaya bağlı olarak anksiyete ve duygudurum bozuklukları tüm ergenlik dönemi boyunca daha sık görülmektedir (Rapaport ve ark. 1992, Drevets 2000).

Özetle beynin diğer bütün önemli alanları (hipokampus, amigdala, nükleus accumbens, prefrontal, frontal, orbital korteks ve limbik sistem) ergenlik dönemi boyunca yeniden yapılanmaktadır. Özellikle prefrontal korteks hacmi insan ve hayvanlarda tüm ergenlik boyunca azalmaktadır (Sowell ve ark. 1999, Sowell ve ark. 2001).

İnsan beyni erişkin hacmine tam olarak erillik başlangıcıyla ulaşmaktadır. Bazı beyin bölgelerindeki gelişim ise yaşamın ikinci ve üçüncü on yılına kadar sürmektedir. Geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde beyin hacminde azalma söz konusu iken, orta ergenlik ise beyin hacminin daha sabit kaldığı bir dönemdir. Bu hacim kaybı sinapsların ve beyin hücrelerinin olgunlaşması gibi pek çok biyolojik faktöre bağlıdır. Sinapslardaki değişim budanma ile beyin hücrelerindeki değişim ise yönelim, tabakalanma ve apoptozis ile ilişkilidir (Giedd ve ark. 1999, Kennedy ve ark. 2002).

Yapılandırma Cinsiyet Farklılığı

Kızların erillik dönemine erkeklerden daha erken girmelerine benzer olarak beynin yapısal olgunlaş-

ması da yine kızlarda daha erken başlamaktadır. Erkek ergenlerde sol hemisfer sağdan göreceli olarak daha büyük boyutlarda olup beyin hacmi genel olarak kızlardan fazladır (Courchesne ve ark. 2000, Durston ve ark. 2001). Yine ergen erkeklerde subkortikal beyin yapılarında hacim olarak artma olup erken erişkinliğe kadar eşit oranda bir azalma devam eder. Bu değişiklikler kızlar ve erkeklerin olumsuz dış etkenlerden etkilenme düzeyleri ve farklı yetenekleri geliştirme becerileri açısından farklılıklarını açıklar. Gelişim dönemi boyunca beyin bölgeleri plastisite nedeniyle zedelenmeye oldukça açıktır. Cinsiyet farklılığı hormonal etkileri de beraberinde getirir. Ergen kızlar arasında menstrüel döngüye giriş ile erilliğin erken döneminde beden görünümünden hoşnutsuzluk ve yeme sorunlarının artması buna örnek olabilir (Ko ve Rierdan 1993, Keel ve ark. 1997).

Nörotransmitter Etkileri

Başlıca nörotransmitter sistemleri doğumda henüz yeterli olgunlukta değildir ve ergenlik boyunca gelişmeye devam eder. 10 ve 25 yaşları arasında belirgin olmak üzere; frontal kortikal alanların myelinizasyonu, sinaptik reseptör değişiklikleri ödül-ceza davranışları ve kişilerarası ilişkiler gibi karmaşık beyin işlevlerinde önemli rol oynamaktadır (Crews 2001).

Kortikal glutamatın bağlanması sağlayan N-metil-D-aspartat (NMDA) alt tipi reseptörleri erken ergenlik döneminde ani artış, sonrasında ise azalma gösterirler (Guilarte 1998). Glutamat ve NMDA reseptörleri ergenlerde özellikle limbik bölgenin yeniden yapılanmasındaki nörokimyasal süreçte önemli rol oynamaktadırlar. GABA-erjik nörotransmisyon beynin baskın inhibitör nörotransmitteri olarak kortikal yeniden yapılanmayı etkiler. Bu nedenle, ergenlik döneminde alkol ve madde kullanımı GABA-erjik sistemi olumsuz etkileyerek erişkin yaşamda alkol madde bağımlılığına yatkınlığa neden olabilir (Crews 2001).

Dopamin; dikkat, bağımlılık, ödül arama davranışları ve hormonal düzenlemelerde fizyolojik olarak önemli bir nörotransmitterdir. Nükleus akkumbens ve striatumda sinaptik budanmanın ardından dopaminerjik reseptörler hızla üretilirler (Tarazi ve Baldessarini 2000). Glukokortikoidler hipokampus gibi bölgelerde serotonerjik ve norad-

renerjik sistemler aracılığıyla nöral ağları etkilemektedirler. Bu da ergenlikte stresle ilişkili psikopatolojilere zemin hazırlamaktadır (Mc Even 2003, Charney 2004).

Duygulanıma bağlı davranışların düzenlenmesinde ve bazı psikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayan serotonin ve norepinefrin gibi beyin monoamin sistemleri östrojen başta olmak üzere gonadal steroidlerin bazı genleri eksprese etmesi ile düzenlenir (Mc Even 2003).

Hormonların Beyin Fonksiyonu Üzerine Etkileri

Hormonların beyin işlevleri üzerine olan etkisi fetal dönemden başlar ve yaşam boyu devam eder (Kawata 1995, Keenan ve Soleymani 2001). Bunlar aktivasyonel ve organizasyonel etki olarak tanımlanmaktadır (Arnold ve Breedlove 2004). Nöral döngüde aktivasyonel etki kavramı zaman kısıtlı, geçici ve işlevsel değişiklikleri ifade eder. Menstrüel döngüdeki davranış değişiklikleri aktivasyonel etkiye örnektir.

Organizasyonel etkiler ise beynin yapısal özelliklerini oluşturur. Bu etkiye en iyi örneği, fetal dönemde seks hormonlarının fetüs beyinde cinsiyete göre ayrışmayı ve kadın-erkek beyinin farklılıklarını sağlamalarıdır. Yakın dönem çalışmalar ergenlik döneminde de fetal dönemde olduğu gibi organizasyonel değişiklikler olduğunu savunmaktadır (Arnold ve Breedlove 2004, Charmandari ve ark. 2003). Organizasyonel etki özellikle normal yolakların gelişmesinde önemlidir ancak atipik gelişimde de etkili olabilir.

Gonadal hormonların ergenlik döneminde davranışsal uyumda güçlükler neden olduğu üzerinde durulmaktadır. Bu hormonlardan özellikle hipotalamo-pitiüter aks psikiyatrik bozukluklarda ve normal ergenlik gelişiminde önemlidir. Hipotalamo-pitiüter aks ergenlerin olumsuz yaşam olayları karşısında stres duyarlılığından sorumlu tutulmaktadır (Cicchetti ve Rogosch 2002). Artmış

hipotalamo-pitiüter aks yanıtının çocuk ve erişkinlik döneminde de psikiyatrik sorunlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Birmaher 2001).

Pek çok çalışma tükürük ve idrar kortizol düzeyinin ergenlik döneminde arttığını belirtir. Birinci eksen ya da ikinci eksen tanısı alan ve normal ergenlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada kortizol düzeyi her 3 grupta da anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Walker 2001). Bu sonuç kortizolün gelişimsel olarak yükseldiğini düşündürmektedir. Ek olarak, artmış kortizol düzeylerinin korku, utangaçlık ve kaçınma ile; düşük kortizol düzeylerinin ise agresyon, hostilite ve davranım bozuklukları ile ilişkili olabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır (Goldsmith ve Lemery 2000, McBurnett ve ark. 2000).

SONUÇ

Ergenlik hem bedensel hem de zihinsel olarak büyük değişimlerin yaşandığı önemli bir süreçtir. Hem bedenin hem de beynin yapısı ve madde içeriği yeniden yapılır. Bu kadar büyük değişimlere uyum sağlamak elbette çok kolay değildir. Değişen bedenine ve beynine uyum yapan ergenin bir taraftan da kimlik gelişimini tamamlamak, bireyselleşmek gibi küçümsenmeyecek görevleri vardır. Normal ilerleyen bir ergenlik süreci bile gence ve ailesine güçlükleri ve bundan doğan riskleri beraberinde getirebilir.

Ergenlerle çalışan ruh sağlığı uzmanları için önemli güçlüklerden biri ergende gelişimsel olarak normal olanla normal almayı ayırt etmektir. Beynin ve bedenin bu dönemde yaşadığı değişiklikleri iyi bilmek klinik çalışmalarda fayda sağlayacaktır.

Yazışma adresi: Dr. Gonca Çelik, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Adana, goncagulcelik@gmail.com

KAYNAKLAR

Adriani JW, Laviola G (2004) Windows of vulnerability to psychopathology and therapeutic strategy in the adolescent rodent model. *Behav Pharmacol*, 15:341-352.

Andersen SL, Teicher MH (2004) Delayed effects of early stress on hippocampal development. *Neuropsychopharmacology*, 29:1988-1993.

Arnold AP, Breedlove SM (2004) Organizational and antirational effects of sex steroids on brain and behavior: A reanalysis. *Hormones & Behavior*, 19: 469-498.

Aylward EH, Reis AL, Reader MJ ve ark. (1996) Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol*, 11:112-115.

- Benes FM, Taylor JB, Cunningham MC (2000) Convergence and plasticity of monoaminergic systems in the medial prefrontal cortex during the postnatal period: implications for the development of psychopathology. *Cereb Cortex*, 10:1014-1027.
- Benes F M (2003) Why does psychosis develop during adolescence and early adulthood? *Curr Opin Psychiatry*, 16:317-319.
- Birmaher B, Heydl P (2001) Biological studies in depressed children and adolescents. *Int J Neuropsychopharmacol*, 4:149-157.
- Blumberg HP, Martin A, Kaufman J ve ark. (2003) Frontostriatal abnormalities in adolescents with bipolar disorder: Preliminary observations from functional MRI. *Am J Psychiatry*, 160:1345-1347.
- Breiter HC, Aharon I, Kahneman D ve ark. (2001) Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron*, 30:619-639.
- Castellanos FX, Sharp W S, Gottesman RF ve ark. (2003) Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 160:1693-1696.
- Chambers RA, Krystal JH, Self DW (2001) A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 50:71-83.
- Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN (2003) Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: A critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry*, 160:1041-1052.
- Charmandari E, Kino T, Souvatzoglou E ve ark. (2003) Pediatric stress: Hormonal mediators and human development. *Hormone Res*, 59:161-179.
- Charney DS (2004) Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications or successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry*, 161:195-216.
- Cicchetti D, Rogosch FA (2002) A developmental psychopathology perspective on adolescence. *J Consult Clin Psychol*, 70:6-20.
- Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J ve ark. (2000) Normal brain development and aging: Quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiol*, 216:672-682.
- Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N (2003) Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *J Amer Med Assn*, 290:337-344.
- Crews F, He J, Hodge C (2007) Adolescent cortical development: A critical period of addiction *Pharmacol Biochem Behav*, 86:189-199.
- Dahl RE (2004) Adolescent brain development: a period of vulnerabilities and opportunities. *Ann NY Acad Sci*, 1021:1-22.
- Dahl RE (2001) Affect regulation, brain development and behavioral emotional health in adolescence. *CNS Spectrums*, 6:1-12.
- Drevets WC (2000) Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*, 48:813-829.
- Durston S, Hulshoff Pol HE, Casey BJ ve ark. (2001) Anatomical MRI of the developing human brain: What have we learned?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40:1012-1020.
- Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC ve ark. (1997) Sexual dimorphism of the developing human brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 21:1185-1201.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO ve ark. (1999) Brain development during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*, 2:861-863.
- Giedd JN (2004) Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci*, 1021:77-85.
- Goldsmith HH, Lemery KS (2000) Linking temperamental fearfulness and anxiety symptoms: A behavior-genetic perspective. *Biol Psychiat*, 48:1199-1209.
- Guilarte T (1998) Handbook of developmental neurotoxicology. The N-methyl-D-aspartate receptor: physiology and neurotoxicology in the developing brain, JW Slikker, LW Chang (eds), San Diego, CA Academic Pres, s.285-304.
- Kawata M (1995) Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. *Neuroscience Research*, 24:1-46.
- Keel PK, Fulkerson JA, Leon GR (1997) Disordered eating precursors in pre- and early adolescent girls and boys. *J Youth Adolesc*, 26:203-216.
- Keenan PA & Soleymani RM (2001) The impact of disease on behavior. *Critical Issues in Neuropsychology. Medical neuropsychology. Gonadal steroids and cognition*, R Tarter, M Butters (Eds), New York, Plenum Press, s.181-197.
- Kennedy DN, Makris N, Herbert MR ve ark. (2002) Basic principles of MRI and morphometry studies of human brain development. *Devel Sci*, 5:268-278.
- Ko VE, Rierdan J (1993) Advanced pubertal development and eating disturbance in early adolescent girls, *J Adolesc Health*, 14:433-439.
- McBurnett K, Lahey BB, Rathouz PJ ve ark. (2000) Low salivary cortisol and persistent aggression in boys referred for disruptive behavior. *Arch Gen Psychiatry*, 57: 38-43.
- McEven BS (2003) Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry*, 54:200-207.
- Olazabal DE, Kalinichev M, Morrell JI ve ark. (2002) MPOA cytotoxic lesions and maternal behavior in the rat: effects of mid-pubertal lesions on maternal behavior and the role of ovarian hormones in maturation of MPOA control of maternal behavior. *Horm Behav*, 41:126-138.
- Paus T (2005) Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Sci*, 9:70.
- Peterson BS, Thomas P, Kane MJ ve ark. (2003) Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 60:415-424.
- Potenza MN (2001) The neurobiology of pathological gambling. *Semin Clin Neuropsychiat*, 6:217-226.
- Rankin SL, Partlow GD, McCurdy RD ve ark. (2003) Postnatal neurogenesis in the vasopressin and oxytocin containing nucleus of the pig hypothalamus. *Brain Res*, 971:189-196.
- Rapoport JL, Swedo S E, Leonard HL (1992) Childhood obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 53:11-16.

Rivkin MJ (2000) Developmental neuroimaging of children using magnetic resonance techniques. *Ment Retard Devel Disabil Res Rev*, 6:68-80.

Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE ve ark. (2003) The GPR54 gene as a regulator of puberty. *New Eng J Medicine*, 349:1614-1627.

Shimamura AP (1995) *The Cognitive Neurosciences. Memory and frontal lobe function*, MS Gazzaniga (Ed), Cambridge, MIT Press, s.803-813.

Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ ve ark. (1999) Localizing age-related changes in brain structure between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *Neuroimage*, 9:587-97.

Sowell ER, Delis D, Stiles J ve ark. (2001) Improved memory functioning and frontal lobe maturation between childhood and

adolescence: a structural MRI study. *J Int Neuropsychol Soc*, 7:312-22.

Sporn AL, Greenstein DK, Gogtay N ve ark. (2003) Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiat*, 160:2181-2189.

Swanson LW (2000) Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. *Brain Res*, 886:113-164.

Tarazi FI, Baldessarini RJ (2000) Comparative postnatal development of dopamine D (1), D(2) and D(4) receptors in rat fore-brain. *Int J Dev Neurosci*, 18:29-37

Walker EF, Walder DJ, Reynolds F (2001). Developmental changes in cortisol secretion in normal and at-risk youth. *Dev Psychopathol*, 13: 721-732.