

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

---

# **ΕΛΕΥΘΕΡΝΑ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ**  
**ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ**



**ΤΟΜΟΣ ΕΚΤΟΣ**  
**ΡΕΘΥΜΝΟ 2013**

***Επιπτώσεις του Μητρικού Αποχωρισμού στη Γνωστική Λειτουργία και  
σε Δείκτες Νευρογένεσης και Νευρωνικής Ευπλαστότητας σε  
Πειραματικά Μοντέλα Ζώων***

**Ανέστης Ε. Ιωαννίδης<sup>23</sup>, & Δέσποινα Α. Τατά<sup>24</sup>**

**Περίληψη**

Αρνητικές πρώιμες εμπειρίες, όπως παιδική κακοποίηση ή παραμέληση, έχουν συνδεθεί με την εκδήλωση συναισθηματικών διαταραχών και την εξασθένηση γνωστικών λειτουργιών σε ενήλικα άτομα. Ένα πειραματικό μοντέλο που χρησιμοποιείται εκτεταμένα σε μοντέλα ζώων για την προσομοίωση των συνθηκών πρώιμου στρες είναι αυτό του μητρικού αποχωρισμού. Σύμφωνα με ερευνητικά ευρήματα, οι επιπτώσεις του νεογνικού στρες σε συμπεριφορές που σχετίζονται με το συναίσθημα ή τη γνωστική λειτουργία διαμεσολαβούνται από νευροενδοκρινικές αλλαγές στη λειτουργία του Υποθαλαμο-Υποφυσιο-Επινεφριδιακού άξονα, δομικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο, καθώς, επίσης, καταστολή της νευρογένεσης και μείωση νευροτροφικών παραγόντων. Σκοπός της παρούσας επισκόπησης είναι η συνοπτική παρουσίαση των έως τώρα ερευνητικών δεδομένων που αφορούν στις επιπτώσεις του μητρικού αποχωρισμού στη χωρική και μη χωρική μνήμη και μάθηση. Επιπρόσθετα, διερευνάται ο ρόλος που διαδραματίζουν οι μειώσεις στη νευρογένεση και στα επίπεδα νευροτροφικών παραγόντων στη γνωστική εξασθένηση ενήλικων τρωκτικών που είχαν υποβληθεί σε νεογνικό στρες.

**Λέξεις κλειδιά:** μητρικός αποχωρισμός, νεογνικό στρες, νευρογένεση, νευροτροφικοί παράγοντες, ευπλαστότητα

Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον όσον αφορά στη μελέτη των επιπτώσεων των πρώιμων αρνητικών εμπειριών, όπως η παιδική

---

<sup>23</sup> Μεταπτυχιακός φοιτητής, Τμήμα Ψυχολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

<sup>24</sup> Επίκουρος Καθηγήτρια Βιοψυχολογίας, Τμήμα Ψυχολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 541 24, τηλ.: 2310 997369, Fax: 2310 997384, E-mail: [dtata@psy.auth.gr](mailto:dtata@psy.auth.gr) (Διεύθυνση επικοινωνίας)

παραμέληση ή η κακοποίηση, στη σωματική και ψυχική υγεία των ανθρώπων. Ιδιαίτερη βαρύτητα έχει δοθεί στη διερεύνηση των επιπτώσεων των εμπειριών αυτών σε ενήλικα άτομα, καθώς κλινικές μελέτες αναφέρουν ότι το πρώιμο στρες επιδρά στη νευροενδοκρινολογική λειτουργία επηρεάζοντας συναισθηματικές και γνωστικές πτυχές της συμπεριφοράς (Brent et al., 2009· Heim et al., 2010· Pfeffer et al., 2007). Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι οι πρώιμες αρνητικές εμπειρίες επηρεάζουν τη νευροενδοκρινική λειτουργία προκαλώντας μεταβολές στη δραστηριότητα του Υποθαλαμο-Υποφυσιο-Επινεφριδιακού (ΥΥΕ) άξονα (Ehlert, Gaab, & Heinrichs, 2001), όπως προκύπτει από την απελευθέρωση αυξημένων ποσοτήτων γλυκοκορτικοειδών (κορτιζόλης στους ανθρώπους, κορτικοστερόνης στα τρωκτικά). Η αύξηση των γλυκοκορτικοειδών στο αίμα είναι μια χαρακτηριστική αντίδραση του οργανισμού σε καταστάσεις στρες (Herman & Cullinan, 1997). Σχετικά με την επίδραση του πρώιμου στρες στη συμπεριφορά, αναφέρεται ότι παιδιά που βίωσαν αρνητικές εμπειρίες κατά τη πρώιμη φάση της ζωής τους είναι ευάλωτα στην εκδήλωση διαταραχών άγχους και κατάθλιψης (Felitti et al., 1998· Gibb, Chelminski, & Zimmerman, 2007· Springer et al., 2007), καθώς και γνωστικών ελλειμμάτων ως ενήλικες (Bremner et al., 2003· Nixon, Nishith, & Resick, 2004).

Το δρόμο για τη διερεύνηση των επιπτώσεων των πρώιμων αρνητικών εμπειριών άνοιξε η πρωτοποριακή έρευνα του Seymour Levine κατά τις δεκαετίες του 1950 και 1960, όταν εισήγαγε το μοντέλο του «νεογενικού χειρισμού» (neonatal handling) σε επίμυες. Ο Levine έδειξε ότι ο σύντομος (διάρκειας 15 λεπτών) αποχωρισμός νεογέννητων επίμυων από τη μητέρα τους σε ημερήσια βάση κατά τη διάρκεια των πρώτων 21 μεταγεννητικών ημερών καθιστά τους ενήλικους επίμυες ανθεκτικούς στο στρες (Levine, 1967). Ειδικότερα, παρατηρείται μείωση των επιπέδων κορτικοστερόνης στο αίμα, ως απόκριση σε κάποια στρεσογόνο συνθήκη, αλλά και γρηγορότερη

επιστροφή των επιπέδων της κορτικοστερόνης στις βασικές της τιμές. Πλήθος αλλαγών συντελούν στην αποτελεσματικότερη λειτουργία του συστήματος αρνητικής ανάδρασης του ΥΥΕ άξονα και, κατά συνέπεια, στην αποτελεσματικότερη απόκριση στο στρες (Meaney et al., 1985). Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνεται η αύξηση του αριθμού γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων (GR υποδοχείς), είτε λόγω κυτταρικού πολλαπλασιασμού στον ιππόκαμπο (Meaney & Aitken, 1985) είτε λόγω αύξησης των υποδοχέων αυτών ανά κύτταρο (Avishai-Eliner et al., 2009· Liu, 1997· Meaney & Aitken, 1985· Weaver et al., 2004).

Αν και σύμφωνα με τα όσα προαναφέρθηκαν η βραχεία απομάκρυνση των νεογνών από τη μητέρα φαίνεται να είναι ευεργετική, ο παρατεταμένος μητρικός αποχωρισμός αποτελεί μια αρνητική εμπειρία. Μεταγενέστερα μοντέλα χειρισμού του μεταγεννητικού περιβάλλοντος πρότειναν τον παρατεταμένο μητρικό αποχωρισμό ως πειραματικό μοντέλο διερεύνησης της επίδρασης των αρνητικών εμπειριών κατά τη νεογνική περίοδο. Καθώς η επιβίωση των επίμυων κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής τους εξαρτάται εξ ολοκλήρου από τη μητέρα τους, ο παρατεταμένος μητρικός χωρισμός έχει θεωρηθεί ως μια στρεσογόνος συνθήκη που προσομοιάζει αυτήν της παιδικής παραμέλησης (Heim et al., 2010). Δύο μοντέλα σε αυτήν τη γραμμή έρευνας που εφαρμόζονται εκτεταμένα για τη μελέτη του νεογνικού στρες στους επίμυες είναι το μοντέλο του μητρικού αποχωρισμού (maternal separation) και αυτό της νεογνικής απομόνωσης (neonatal isolation). Και τα δυο περιλαμβάνουν καθημερινό αποχωρισμό των νεογνών από τη μητέρα για διάστημα μιας ώρας (Wilber et al., 2007· Wilber & Wellman, 2009) ή τριών έως έξι ωρών (Huot et al., 2002· Lippmann et al., 2007) κατά τη διάρκεια των 21 πρώτων ημερών της ζωής. Στο μοντέλο του μητρικού αποχωρισμού όλοι οι νεογέννητοι επίμυες που προέρχονται από την ίδια γέννα παραμένουν μαζί κατά τη χρονική περίοδο αποχωρισμού από τη μητέρα. Αντίθετα, κατά την πειραματική

συνθήκη της νεογνικής απομόνωσης τα νεογνά απομακρύνονται όχι μόνο από τη μητέρα, αλλά και από τα υπόλοιπα πειραματόζωα που προήλθαν από την ίδια γέννα (Kosten et al., 2007· McCormick, Kehoe, & Kovacs, 1998· Zimmerberg, Foote, & Van Kempen, 2009). Και στις δύο περιπτώσεις η διαδικασία ολοκληρώνεται μέσα από μια σειρά επαναλαμβανόμενων καθημερινών αποχωρισμών. Ωστόσο, σε κάποια πρωτόκολλα εφαρμόζεται μόνο ένας 24ωρος αποχωρισμός από τη μητέρα, μια συνθήκη γνωστή ως μοντέλο μητρικής αποστέρησης (maternal deprivation) (βλ. Πίνακα 1) (Rosenfeld, Wetmore, & Levine, 1992· Suchecki, Duarte Palma, & Tufik, 2000).

Μελέτες που διερεύνησαν τις επιπτώσεις του μητρικού αποχωρισμού ή της μητρικής αποστέρησης στη νευροενδοκρινική λειτουργία αναφέρουν αύξηση στα βασικά επίπεδα της κορτικοστερόνης στα νεογνά (Daniels et al., 2009· Wilber et al., 2007), εύρημα που υποστηρίζει την αποτελεσματικότητά των συγκεκριμένων πειραματικών χειρισμών ως μοντέλα στρες. Επιπρόσθετα, τρωκτικά που υποβλήθηκαν σε πειραματικές συνθήκες νεογνικού αποχωρισμού εκδηλώνουν αυξημένα επίπεδα φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (adrenocorticotropin hormone-ACTH) και κορτικοστερόνης (corticosterone) ως απόκριση σε στρεσογόνα ερεθίσματα στα οποία εκτίθενται κατά τη νεογνική περίοδο (Knuth & Etgen, 2005· Stanton, Gutierrez, & Levine, 1988), αλλά και ως ενήλικα (Huot et al., 2001· Ladd et al., 2004· Lippmann et al., 2007· Veenema et al., 2006). Οι αλλαγές αυτές είναι ενδεικτικές της υπερδραστηριότητας του ΥΥΕ άξονα.

Πέρα από τις επιπτώσεις στην νευροενδοκρινική λειτουργία, πειραματικές μελέτες σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι ο μητρικός αποχωρισμός επηρεάζει αρνητικά ποικίλες παραμέτρους της συμπεριφοράς. Ειδικότερα, πειραματόζωα που υπέστησαν νεογνικό μητρικό αποχωρισμό εκδηλώνουν αυξημένη αγχώδη συμπεριφορά σε στρεσογόνους καταστάσεις, ενώ παράλληλα διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης

«καταθλιπτικόμορφων» συμπεριφορών ως ενήλικα (Aisa et al., 2007· Lambás-Señas et al., 2009· Lee et al., 2007· Pascual & Zamora-León, 2007· Rüedi-Bettschen et al., 2005· Salzberg et al., 2007· Suchecki et al., 2000). Επιπρόσθετα, το στρες ως αποτέλεσμα της απομάκρυνσης των νεογνών από τη μητέρα επηρεάζει αρνητικά δείκτες συναπτικής και νευρωνικής ευπλαστότητας, αλλαγές οι οποίες φαίνεται να σχετίζονται με τις μεταβολές σε γνωστικές και συναισθηματικές παραμέτρους της συμπεριφοράς. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των επιπτώσεων του μητρικού αποχωρισμού, όπως προκύπτει από πειραματικές μελέτες με τη χρήση πειραματοζώων, στη μάθηση και μνήμη ενήλικων επίμυων, καθώς και σε νευροφυσιολογικούς δείκτες νευρωνικής ευπλαστότητας, που αφορούν στη νευρογένεση και τους νευροτροφικούς παράγοντες.

### **Επιπτώσεις του Μητρικού Αποχωρισμού στη Γνωστική Λειτουργία**

Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι οι γνωστικές λειτουργίες μάθησης και ανάκλησης χωρικών πληροφοριών πλήττονται από το στρες του μητρικού αποχωρισμού. Ειδικότερα, αναφέρθηκαν ελλείμματα κατά τη χορήγηση της δοκιμασίας του υδάτινου λαβυρίνθου κατά Morris (Morris Water Maze–MWM) (Vorhees & Williams, 2006), σε ενήλικες επίμυες που υποβλήθηκαν σε 3ωρο μητρικό αποχωρισμό κατά τη διάρκεια των δύο (Hui et al., 2011) ή τριών (Aisa et al., 2009a) πρώτων μεταγεννητικών εβδομάδων. Αν και τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαίωσαν προηγούμενα ευρήματα σχετικά με τις επιπτώσεις του 3ωρου μητρικού αποχωρισμού (Huot et al., 2002), ωστόσο, έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα άλλων συγγραφέων (Grace et al., 2009). Οι Suri και συνεργάτες (2013), από την άλλη μεριά, κατέγραψαν επίδραση του μητρικού αποχωρισμού στη χωρική μνήμη συναρτήσει της ηλικίας. Ειδικότερα, βρήκαν ότι το νεογνικό στρες βελτίωσε την επίδοση των νεαρών ενήλικων

επίμυων στη δοκιμασία λαβυρίνθου κατά Morris συνδέθηκε, όμως, με γνωστική έκπτωση στους μεσήλικες επίμυες (Suri et al., 2013).

Ανάλογα είναι τα ευρήματα και για τις επιπτώσεις της νεογνικής απομόνωσης, κατά την οποία τα πειραματόζωα απομακρύνονται τόσο από τη μητέρα όσο και από τα υπόλοιπα νεογνά που προήλθαν από την ίδια γέννα. Συγκεκριμένα, η εφαρμογή αυτού του πρωτοκόλλου κατά τη διάρκεια της πρώτης (Huang et al., 2002) ή τρίτης (Frisone, Frye, & Zimmerberg, 2002) μεταγεννητικής εβδομάδας συνδέθηκε με χαμηλή επίδοση στη χωρική μνήμη και μάθηση, όπως εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία του υδάτινου λαβυρίνθου κατά Morris. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από μεταγενέστερες μελέτες (π.χ., Choy et al., 2008).

Οι επιπτώσεις του νεογνικού στρες στην χωρική μνήμη φαίνεται να είναι συνάρτηση του είδους του πειραματικού χειρισμού, καθώς σε αντίθεση με τη συνθήκη του μητρικού αποχωρισμού, δεν παρατηρήθηκε ανάλογη έκπτωση σε ενήλικα πειραματόζωα που υποβλήθηκαν στη συνθήκη της μητρικής αποστέρησης. Ειδικότερα, η 24ωρη άπαξ μητρική αποστέρηση την 3<sup>η</sup> ή 9<sup>η</sup> μεταγεννητική ημέρα δεν επηρέασε τη μάθηση (Fabricius, Wörtwein, & Pakkenberg, 2008) ή ανάκληση χωρικών πληροφοριών σε ενήλικα τρωκτικά που εξετάστηκαν στον υδάτινο λαβύρινθο (Enthoven, de Kloet, & Oitzl, 2008· Oomen et al., 2010) ή τη δοκιμασία κατά Barnes (Fabricius et al., 2008). Ωστόσο, τα σημαντικά ελλείμματα κατά τη διαδικασία της αντίστροφης μάθησης (reversal learning) υποδεικνύουν έκπτωση στη γνωστική ευελιξία των ζώων που είχαν υποβληθεί στη συνθήκη της μητρικής αποστέρησης (Enthoven et al., 2008· Fabricius et al., 2008).

Σχετικά με τις επιπτώσεις του μητρικού αποχωρισμού, αλλά κι εκείνου της νεογνικής απομόνωσης στη χωρική μνήμη εργασίας οι πληροφορίες είναι περιορισμένες. Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές που υποστηρίζουν ότι ενήλικοι επίμυες

που υποβλήθηκαν σε 6ωρη νεογνική απομόνωση για 7 ημέρες κατά τη διάρκεια της 3<sup>ης</sup> μεταγεννητικής εβδομάδας παρουσίασαν ελλείμματα στη μνήμη εργασίας, όπως εκτιμήθηκε από τη δοκιμασία ακτινωτού λαβύρινθου (Sandstrom & Hart, 2005).

Για την επίδραση του 3ωρου μητρικού αποχωρισμού στη χωρική μνήμη αναγνώρισης υπάρχουν δεδομένα που προκύπτουν από την εξέταση ενήλικων επίμυων στη δοκιμασία αναγνώρισης νέας θέσης αντικειμένου (Object Placement Recognition) (Ennaceur, Neave, & Aggleton, 1997). Ειδικότερα, οι Eiland και McEwen (2012), που εφάρμοσαν το πρωτόκολλο του μητρικού αποχωρισμού από τη 2η ως τη 12η μεταγεννητική ημέρα αναφέρουν αρνητική επίδραση του πρώιμου στρες σε αυτόν τον τύπο μνήμης σε ενήλικα πειραματόζωα. Ωστόσο, η ίδια πειραματική συνθήκη δεν βρέθηκε να επηρεάζει αρνητικά την επίδοση τρωκτικών όταν η πειραματική ομάδα περιλάμβανε μόνο αρσενικούς επίμυες (Grace et al., 2009).

Σε αντίθεση με τη χωρική μνήμη αναγνώρισης, υπάρχουν εκτενείς αναφορές για την επίδραση του πρώιμου στρες στη μη χωρική μνήμη αναγνώρισης μέσω της δοκιμασίας αναγνώρισης νέου αντικειμένου (Novel Object Recognition) (Bevins & Besheer, 2006). Αναφέρεται ότι τόσο ο 6ωρος (Niwa et al., 2011), όσο και ο 3ωρος μητρικός αποχωρισμός κατά τις πρώτες 14 (Hulshof et al., 2011· Wang, Jiao, & Dulawa, 2011) ή 21 μεταγεννητικές ημέρες (Aisa et al., 2007), επιφέρουν ελλείμματα σε αυτήν τη μορφή μνήμης. Ανάλογες είναι οι δυσκολίες σε πειραματόζωα που είχαν υποβληθεί σε 24ωρη «μητρική αποστέρηση» κατά την 9<sup>η</sup> μεταγεννητική ημέρα (Llorente-Berzal et al., 2012). Ωστόσο, όπως και στη χωρική μνήμη αναγνώρισης, οι Grace και συνεργάτες (2009) δεν κατέγραψαν έκπτωση στη δοκιμασία αναγνώρισης νέου αντικειμένου σε ενήλικες επίμυες που είχαν υποβληθεί στην πειραματική συνθήκη του 3ωρου μητρικού αποχωρισμού (Grace et al., 2009).



Όπως προκύπτει από τα ερευνητικά δεδομένα που περιγράφηκαν παραπάνω, οι πρώιμες αρνητικές εμπειρίες με αναφορά στη σχέση μητέρας-νεογνού φαίνεται να επηρεάζουν τις γνωστικές λειτουργίες των επίμυων κατά την ενήλικη ζωή. Η επίδραση αυτή μοιάζει να διαμεσολαβείται από ένα σύνολο νευροενδοκρινικών και νευροφυσιολογικών μεταβολών που δεν εξαντλούνται στην τροποποίηση της δράσης του ΥΥΕ άξονα. Πλήθος ερευνητικών ευρημάτων καταδεικνύουν ότι, γενικά, η γνωστική έκπτωση σχετίζεται με μια σειρά σημαντικών αλλαγών σε διάφορους δείκτες νευρωνικής ευπλαστότητας, που αφορούν, μεταξύ άλλων, στα επίπεδα νευροτροφικών παραγόντων, τη διαδικασία της νευρογένεσης αλλά και σε δομικά χαρακτηριστικά των νευρώνων (π.χ., αλλαγές στη δενδριτική δομή), αλλαγές που αναστέλλονται ή επιβραδύνονται από τις υψηλές συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών στο αίμα (Schoenfeld & Gould, 2012· Tata & Anderson, 2010). Επιπρόσθετα, η νεογνική περίοδος είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς τις δύο πρώτες μεταγεννητικές εβδομάδες παρατηρούνται τα μεγαλύτερα ποσοστά νευρογένεσης, αλλά και εκτενείς δενδριτικές και συναπτικές αλλαγές στον υπόκαμπο (Crain et al., 1973· Fricke & Cowan, 1977).

### **Επιπτώσεις του Μητρικού Αποχωρισμού σε Δείκτες Νευρωνικής Ευπλαστότητας και τη Διαδικασία της Νευρογένεσης**

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω και δεδομένης της απορρύθμισης του ΥΥΕ άξονα και της προκαλούμενης αύξησης των επιπέδων της κορτικοστερόνης σε πειραματόζωα που υποβάλλονται σε πειραματικές συνθήκες μητρικού αποχωρισμού ή αποστέρησης, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι αρκετοί ερευνητές εκδήλωσαν έντονο ενδιαφέρον για τη διερεύνηση των επιπτώσεων του νεογνικού στρες σε μεταβλητές που σχετίζονται με τη νευρωνική και συναπτική ευπλαστότητα. Στην παρούσα ενότητα παρουσιάζονται οι επιδράσεις του μητρικού αποχωρισμού στη

διαδικασία πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των νευρώνων, σε δομικά χαρακτηριστικά των νευρώνων καθώς και σε νευροτροφικούς παράγοντες που εμπλέκονται στις διαδικασίες αυτές.

#### *Δομικές αλλαγές*

Όσον αφορά σε αλλαγές στη νευρωνική δομή, ο ιππόκαμπος θεωρείται μια περιοχή ιδιαίτερα ευάλωτη σε στρεσογόνους καταστάσεις κατά τη νεογνική περίοδο. Είναι γνωστό ότι τρωκτικά τα οποία εκτέθηκαν σε στρες λόγω αντίξοων συνθηκών διαβίωσης (π.χ., περιορισμένη ποσότητα στρωμνής) ή έκθεσης σε απειλητικά οσφρητικά ερεθίσματα (π.χ., οσμή αλεπούς) εκδήλωσαν δενδριτική ατροφία και μείωση των ακάνθων στις περιοχές CA1 CA3 του ιππόκαμπου (Brunson et al., 2005· Ivy et al., 2010· Lee et al., 2004· Wang et al., 2011).

Ειδικότερα, η μητρική αποστέρηση συνδέεται με μειωμένη πυκνότητα νευρώνων στην οδοντωτή έλικα (Fabricius et al., 2008). Ο ίδιος πειραματικός χειρισμός φαίνεται να προκαλεί δενδριτική αναδιοργάνωση, όπως προκύπτει από τη μείωση του αριθμού των δενδριτών κοντά στο σώμα των κοκκωδών κυττάρων και την τάση αύξησης του μήκους τους (Oomen et al., 2010). Αν και δεν παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των δενδριτικών διακλαδώσεων στην περιοχή CA3 σε ενήλικα τρωκτικά που είχαν υποβληθεί στη συνθήκη του μητρικού αποχωρισμού τις δύο πρώτες μεταγεννητικές εβδομάδες, ωστόσο, βρέθηκε μείωση του μήκους των δενδριτών στους απομακρυσμένους αλλά όχι στους εγγύς δενδρίτες (Eiland & McEwen, 2012).

Οι δομικές αλλαγές δε φαίνεται να περιορίζονται στον ιπποκάμπειο σχηματισμό. Ερευνητές αναφέρουν μείωση στην πυκνότητα ακάνθων στο πρόσθιο τμήμα του φλοιού του προσαγωγίου (Gos et al., 2008), αλλά και στον προμετωπιαίο φλοιό (Bock et al., 2005) τρωκτικών που είχαν υποβληθεί στη συνθήκη της νεογνικής απομόνωσης. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μείωση στο μήκος των δενδριτών του έσω προμετωπιαίου

φλοιού (Pascual & Zamora-León, 2007), ως αποτέλεσμα του νεογνικού μητρικού αποχωρισμού μεταξύ της 6<sup>ης</sup> και 21<sup>ης</sup> μεταγεννητικής ημέρας.

#### *Νευροτροφικοί Παράγοντες*

Οι αλλαγές που προκαλεί το στρες στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο και τη γνωστική λειτουργία διαμεσολαβούνται από μεταβολές που πραγματοποιούνται σε μοριακό επίπεδο και αφορούν στην τροποποίηση της έκφρασης και δράσης βιοχημικών μορίων του εγκεφάλου, όπως των νευροτροφικών παραγόντων (Lee et al., 2012). Οι νευροτροφικοί παράγοντες ή νευροτροφίνες είναι πεπτιδικά μόρια που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και διατήρηση της νευρωνικής δομής και της συναπτικής ευπλαστότητας (Lee et al., 2012· Lo, 1995), και έχουν νευροπροστατευτική δράση (Huang & Reichardt, 2001). Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (Brain-Derived Neurotrophic Factor – BDNF), ο νευρικός αυξητικός παράγοντας (Nerve Growth Factor – NGF), και η νευροτροφίνη 3 (NT-3), νευροτροφικοί παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη, διαφοροποίηση και επιβίωση νέων νευρώνων, αλλά και στη συναπτογένεση και συναπτική διαβίβαση (Lessmann, Gottmann, & Malcangio, 2003). Είναι αξιοσημείωτο ότι τα επίπεδα αυτών των νευροτροφινών είναι ευαίσθητα σε περιβαλλοντικούς χειρισμούς, καθώς συνθήκες εμπλουτισμένου περιβάλλοντος οδηγούν σε αύξηση του BDNF (Simpson & Kelly, 2011), σε αντίθεση με πειραματικές συνθήκες στρες παραμέλησης ή εξωγενούς χορήγησης κορτικοστερόνης στο αίμα που συνδέονται με μείωση των επιπέδων του (Macri et al., 2010· Roskoden, Otten, & Schwegler, 2004).

Πολλοί ερευνητές αναφέρουν μειώσεις στην έκφραση ή τα επίπεδα νευροτροφινών σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου τρωκτικών που υποβλήθηκαν σε πρώιμο στρες. Με εξαίρεση μια έρευνα (Greisen, Altar, Bolwig, Whitehead, &

Wörtwein, 2005), η πλειονότητα των μελετών υποστηρίζει μειώσεις στην έκφραση ή τα επίπεδα πρωτεΐνης του νευροτροφικού παράγοντα BDNF στην οδοντωτή έλικα και τα πεδία 1 και 3 του ιπποκάμπου (περιοχές CA1 και CA3, αντίστοιχα, του Αμμόνιου κέρατος), τον προμετωπιαίο φλοιό και το ραβδωτό σώμα ενήλικων επίμυων που υποβλήθηκαν σε 3ωρο νεογνικό μητρικό αποχωρισμό (Aisa et al., 2009a· Lippmann et al., 2007· MacQueen et al., 2003· Roceri et al., 2004) ή ένα επεισόδιο μητρικής αποστέρησης (9<sup>η</sup> μεταγεννητική ημέρα) (Roceri et al., 2002). Ένα αξιοσημείωτο εύρημα είναι η αύξηση των επιπέδων του BDNF την 7<sup>η</sup> και 17<sup>η</sup> μεταγεννητική ημέρα, 1 ή 3 μέρες, αντίστοιχα, μετά τη λήξη της συνθήκης της νεογνικής απομόνωσης (1<sup>η</sup>-6<sup>η</sup> μεταγεννητική ημέρα) (Zimmerberg et al., 2009) ή του μητρικού αποχωρισμού (2<sup>η</sup>-14<sup>η</sup> μεταγεννητική ημέρα) (Roceri et al., 2004). Το εύρημα ότι τα επίπεδα του BDNF επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα στο τέλος του πρώτου μήνα, πριν μειωθούν στη συνέχεια (3<sup>ος</sup> μεταγεννητικός μήνας) (Roceri et al., 2004) δείχνει ότι η αρχική αύξηση είναι παροδική. Επιπρόσθετα, το γεγονός ότι δεν παρατηρείται καμία αλλαγή στην έκφραση του BDNF μετά από δύο και πέντε ώρες, ή μια μέρα από τη συνθήκη 24ωρης απομάκρυνσης των νεογνών από τη μητέρα (Roceri et al., 2002) υποδηλώνει ότι τόσο η διάρκεια όσο και το είδος του μεταγεννητικού χειρισμού είναι καθοριστικά για τις άμεσες αλλαγές που προκαλούνται στα επίπεδα των νευροτροφινών.

Το νεογνικό στρες επηρεάζει και άλλους νευροτροφικούς παράγοντες, όπως τον νευρικό αυξητικό παράγοντα (Nerve Growth Factor – NGF), και τη νευροτροφίνη 3 (NT-3). Συγκεκριμένα, οι Aisa και συνεργάτες εντόπισαν μειωμένη έκφραση του NGF στην οδοντωτή έλικα και στις περιοχές CA1 και CA3 του ιπποκάμπου ενήλικων επίμυων που υποβλήθηκαν σε 3ωρο μητρικό αποχωρισμό κατά τις τρεις πρώτες μεταγεννητικές εβδομάδες (Aisa et al., 2009b). Μειώσεις στα επίπεδα πρωτεϊνών NGF και NT-3 εντοπίστηκαν στο ραχιαίο ιπποκάμπο ενήλικων επίμυων που υποβλήθηκαν σε

μητρικό αποχωρισμό κατά τις δύο πρώτες μεταγεννητικές εβδομάδες (Marais et al., 2008).

Αν και ο μητρικός αποχωρισμός συνδέθηκε με μείωση των νευροτροφικών παραγόντων NGF και NT-3 στον ιππόκαμπο ενήλικων τρωκτικών, η νεογνική απομόνωση (2<sup>η</sup> - 9<sup>η</sup> μεταγεννητική ημέρα) δεν επηρέασε την έκφρασή τους (Kawano, Morinobu, Sawada, & Tsuji, 2008), αλλά μείωσε σημαντικά την έκφραση του προερχόμενου από τη νευρογλοία νευροτροφικού παράγοντα (glial cell-derived neurotrophic factor-GDNF) στην ίδια εγκεφαλική δομή ως απόκριση σε ένα επεισόδιο στρες ακινησίας κατά την ενήλικη ζωή (Kawano et al., 2008). Ωστόσο, οι Daniels και συνεργάτες (2009) αναφέρουν αυξημένα επίπεδα NGF, αλλά όχι NT-3, επτά μέρες μετά τη λήξη του νεογνικού μητρικού αποχωρισμού μεταξύ της 2<sup>ης</sup> έως τη 14<sup>ης</sup> μεταγεννητικής ημέρας (Daniels et al., 2009). Παρομοίως, αυξημένα επίπεδα BDNF εντοπίζονται στον ιππόκαμπο ενήλικων επίμυων που υπέστησαν 3ωρο μητρικό αποχωρισμό στη διάρκεια της πρώτης και δεύτερης μεταγεννητικής εβδομάδας (Greisen, Altar, Bolwig, Whitehead, & Wörtwein, 2005). Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από μεταγενέστερες μελέτες (Faure, Uys, Marais, Stein, & Daniels, 2007· Suri et al., 2013). Επιπρόσθετα, οι Lippmann και συνεργάτες (2007), που εντόπισαν μείωση του BDNF στον ιππόκαμπο και το ραβδωτό σώμα, παρατήρησαν αύξηση του ίδιου νευροτροφικού παράγοντα στο κοιλιακό τμήμα της καλύπτρας (Lippmann et al., 2007). Αύξηση στην έκφραση του NGF βρέθηκε, επίσης, μετά από ένα επεισόδιο μητρικού αποχωρισμού την 9<sup>η</sup> ή 16<sup>η</sup> μεταγεννητική ημέρα, αύξηση η οποία ήταν παροδική καθώς δεν παρατηρήθηκε την 28<sup>η</sup> ημέρα (Cirulli et al., 2000). Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι, όπως και στην περίπτωση του BDNF, οι επιπτώσεις του νεογνικού στρες στον NGF φαίνεται να είναι συνάρτηση του χρόνου που μεσολαβεί από το πέρας του πειραματικού χειρισμού.

### *Επιπτώσεις στη Νευρογένεση*

Ο όρος νευρογένεση αναφέρεται στο σύνολο των διεργασιών εκείνων που οδηγούν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιβίωση, και τη διαφοροποίηση των πρόδρομων κυττάρων σε νευρικά κύτταρα. Συμβαίνει εκτεταμένα στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, ενώ παρατηρείται και κατά την ενήλικη περίοδο κυρίως στην οδοντωτή έλικα και την υποκοιλιακή ζώνη των πλάγιων κοιλιών (Abrous, Koehl, & Le Moal, 2005· Gould & McEwen, 1993).

Ένας μεγάλος αριθμός κοκκωδών κυττάρων δημιουργούνται προγεννητικά, ενώ οι δύο πρώτες μεταγεννητικές εβδομάδες αποτελούν περίοδο αιχμής για τη νευρογένεση και την ανάπτυξη των βρυωδών ιών (Heine et al., 2004· Schlessinger, Cowan, & Gottlieb, 1975). Λόγω της ιδιαίτερης σημασίας αυτών των δύο χρονικών περιόδων στη νευρωνική ανάπτυξη, εκδηλώθηκε έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για τη μελέτη των επιπτώσεων των συνθηκών προγεννητικού ή νεογνικού στρες, τόσο στον αναπτυσσόμενο όσο και τον ενήλικα εγκέφαλο (Coe et al., 2003· Lemaire et al., 2000).

Όσον αφορά στο νεογνικό στρες που προκαλείται από αρνητικές εμπειρίες σχετιζόμενες με τη διατάραξη της σχέσης μητέρας-νεογνών έχουν αναφερθεί σημαντικές επιπτώσεις στη διαδικασία της νευρογένεσης. Ειδικότερα, ο καθημερινός 3ωρος μητρικός αποχωρισμός για διάστημα 2 ή 3 εβδομάδων μείωσε τον αριθμό νέων κυττάρων στην οδοντωτή έλικα σε ενήλικα τρωκτικά (Aisa et al., 2009b· Hulshof et al., 2011· Mirescu, Peters, & Gould, 2004· Oomen et al., 2010). Ανάλογη μείωση παρατηρήθηκε την 21η μεταγεννητική μέρα σε τρωκτικά που είχαν υποβληθεί στη συνθήκη της νεογνικής απομόνωσης την τρίτη μεταγεννητική εβδομάδα (Lee et al., 2001). Επιπρόσθετα, τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι επιπτώσεις είναι ανεξάρτητες από το είδος του πειραματικού χειρισμού καθώς και την ηλικία των πειραματοζώων. Ωστόσο, οι επιπτώσεις του μητρικού αποχωρισμού φαίνεται να

περιορίζονται σε αυτόν το δείκτη νευρογένεσης καθώς δεν εντοπίστηκαν αλλαγές στους δείκτες της νευρωνικής διαφοροποίησης ή επιβίωσης (Greisen et al., 2005· Hulshof et al., 2011).

Παρά τη συμφωνία των ευρημάτων μεταξύ αρκετών ερευνών σχετικά με τις επιπτώσεις του νεογνικού στρες σε μορφές μνήμης και μάθησης, τη διαδικασία της νευρογένεσης και τα επίπεδα των νευροτροφικών παραγόντων, σε κάποιες μελέτες τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Στην ενότητα που ακολουθεί γίνεται μια κριτική πραγμάτευση όσων παρουσιάστηκαν και προτείνονται πιθανές ερμηνείες τόσο για τα γνωστικά ελλείμματα, όσο και για τον υποκείμενο νευροβιολογικό μηχανισμό.

### Συζήτηση

Στην παρούσα επισκόπηση έγινε μια σύνοψη των έως σήμερα βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με την επίδραση του πρώιμου στρες στον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά όπως προκύπτει από μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ζώων. Το ενδιαφέρον εστιάστηκε στις επιπτώσεις του νεογνικού μητρικού αποχωρισμού στη χωρική και μη χωρική μνήμη και μάθηση και τις μεταβολές που λαμβάνουν χώρα σε δείκτες συναπτικής και νευρωνικής ευπλαστότητας.

Από τα ευρήματα των μελετών που περιγράφηκαν πιο πάνω γίνεται φανερό ότι κατά γενική ομολογία ο νεογνικός μητρικός αποχωρισμός έχει αρνητικές επιπτώσεις στη χωρική μνήμη και μάθηση. Οι περισσότεροι συγγραφείς αναφέρουν ελλειμματική επίδοση των ενήλικων τρωκτικών που υπέστησαν νεογνικό μητρικό αποχωρισμό σε αντίστοιχες δοκιμασίες (Aisa et al., 2009a· Aisa et al., 2009b· Huot et al., 2002). Υπάρχουν, ωστόσο, μελέτες που αντιτίθενται στα ευρήματα αυτά (Grace et al., 2009). Το ίδιο ισχύει και στην περίπτωση της μνήμης αναγνώρισης αντικειμένων, καθώς κάποιες μελέτες εντοπίζουν έκπτωση στη συγκεκριμένη λειτουργία (Hui et al., 2011·

Hulshof et al., 2011· Niwa et al., 2011· Wang et al., 2011), ενώ κάποιες άλλες απέτυχαν να εντοπίσουν ελλείμματα (Grace et al., 2009).

Ανάλογη είναι η εικόνα και για την επίδραση του μητρικού αποχωρισμού στους νευροτροφικούς παράγοντες. Δεν είναι λίγες οι μελέτες που αναφέρουν ότι ο μητρικός αποχωρισμός οδηγεί σε μείωση της έκφρασης και δράσης νευροτροφικών παραγόντων, όπως του BDNF, NGF, και NT-3 στον ιππόκαμπο, τον προμετωπιαίο φλοιό, το ραβδωτό σώμα και άλλες δομές (Aisa et al., 2009b· Hulshof et al., 2011· Lippmann et al., 2007· MacQueen et al., 2003· Oomen et al., 2010· Roceri et al., 2004). Αυτή η γραμμή έρευνας υποστηρίζει ότι οι επιπτώσεις του νεογνικού στρες στη συμπεριφορά κατά την ενήλικη ζωή διαμεσολαβούνται από μεταβολές των επιπέδων των νευροτροφικών στον εγκέφαλο. Η υπόθεση αυτή στηρίζεται στο γεγονός ότι οι νευροτροφικοί παράγοντες ευνοούν τη νευρωνική ανάπτυξη και δρουν νευροπροστατευτικά (Huang & Reichardt, 2001). Οι μειώσεις στην έκφρασή τους, ως αποτέλεσμα του πρώιμου στρες, κατά την κρίσιμη περίοδο της νεογνικής ανάπτυξης καθιστούν τον εγκέφαλο ευπρόσβλητο στο νευροτοξικό χαρακτήρα της παρατεταμένης δράσης των γλυκοκορτικοειδών, με αρνητικές συνέπειες στη νευρογένεση και τη νευρωνική δομή, αλλαγές που σχετίζονται με την εμφάνιση γνωστικής έκπτωσης κατά την ενήλικη ζωή.

Από την άλλη πλευρά, πληθώρα μελετών αναφέρει αυξημένη έκφραση και υψηλά επίπεδα νευροτροφικών τόσο στον ιππόκαμπο, όσο και στον υπόλοιπο εγκέφαλο μετά από πρώιμο στρες. Τα ευρήματα αφορούν, τόσο στον παράγοντα BDNF, όσο και στους NGF και NT-3 (Daniels et al., 2009· Greisen et al., 2005· Lambás-Señas et al., 2009). Η αύξηση αυτή ερμηνεύεται στο πλαίσιο ενός μηχανισμού αντιστάθμισης και αποκατάστασης του κεντρικού νευρικού συστήματος έναντι των απωλειών που υπέστη λόγω των επιβλαβών επιδράσεων του πρώιμου στρες (Daniels et al., 2009).



Γίνεται σαφές ότι οι βιβλιογραφικές μαρτυρίες για την επίδραση του νεογνικού μητρικού αποχωρισμού στις γνωστικές λειτουργίες και τους νευροτροφικούς παράγοντες είναι αντικρουόμενες. Αυτό αποδίδεται κυρίως σε μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των ερευνών. Ειδικότερα, για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων χρειάζεται να ληφθούν υπόψη παράμετροι, όπως ο τύπος του νεογνικού στρες που εφαρμόζεται στους επίμυες μεταγεννητικά (μητρικός αποχωρισμός, μητρική αποστέρηση), αλλά και το είδος της στρεσογόνου συνθήκης στην οποία σε κάποιες περιπτώσεις εκτίθενται οι ενήλικες επίμυες (π.χ., στρες ακινησίας), προκειμένου να διερευνηθεί αν ο νεογνικός χειρισμός αλληλεπιδρά με συνθήκες στρες κατά την ενήλικη περίοδο, επηρεάζοντας τις επιπτώσεις του δεύτερου. Αρκετοί συγγραφείς εφάρμοσαν το πρωτόκολλο του μητρικού αποχωρισμού (Aisa et al., 2009b· Faure et al., 2007· Roceri et al., 2004), ενώ άλλοι αυτό της νεογνικής απομόνωσης (Kawano et al., 2008· Zimmerberg et al., 2009). Δεδομένης της δυνατότητας κοινωνικής αλληλεπίδρασης που προσφέρει το μοντέλο του μητρικού αποχωρισμού θα μπορούσε να υποθέσει κανείς ότι είναι πιθανό να δρα διαφορετικά στο νευρικό σύστημα των επίμυων σε σχέση με τη συνθήκη της νεογνικής απομόνωσης. Κατά συνέπεια, τα αποτελέσματα των μελετών δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα.

Μια άλλη σημαντική παράμετρος είναι η διάρκεια της στρεσογόνου συνθήκης, καθώς και η καθημερινή της επανάληψη ή η εφάπαξ εφαρμογή της. Τρεις ώρες καθημερινού στρες (Daniels et al., 2009· Greisen et al., 2005· MacQueen et al., 2003) είναι πιθανό να επιδρούν διαφορετικά απ' ό τι 6 ώρες (Oreland, Nylander, & Pickering, 2010) ή ένας και μόνο 24ωρος αποχωρισμός (Roceri et al., 2002). Ένας άλλος παράγοντας είναι η αναπτυξιακή φάση του πειραματόζωου κατά την οποία διεξάγεται η εξέταση, καθώς οι νευροφυσιολογικές παράμετροι, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται τα επίπεδα και η έκφραση των νευροτροφικών παραγόντων στον

εγκέφαλο, μεταβάλλονται από την νεογνική έως την ενήλικη ζωή (Andersen & Teicher, 2004· Rocerì et al., 2002). Έτσι, μελέτες που εξέτασαν τα επίπεδα των νευροτροφινών σε διαφορετική ηλικιακή περίοδο καταλήγουν σε αποτελέσματα που δεν είναι συγκρίσιμα μεταξύ τους. Η σημασία της αναπτυξιακής φάσης για την έκβαση των αποτελεσμάτων σημειώνεται και από άλλους συγγραφείς (Suri et al., 2013).

Άλλες παράμετροι που έχουν σημασία αφορούν στο είδος των τρωκτικών (επίμυες, μύες), αλλά και στο φύλο των πειραματόζωων (Faturi et al., 2010). Σημαντικό ρόλο παίζει, πιθανόν, και η αναλογία αρσενικών-θηλυκών στις μελέτες, καθώς έχει φανεί ότι οι επιπτώσεις του στρες διαφοροποιούνται ανάλογα με το φύλο, τόσο ως προς τα γνωστικά και συμπεριφορικά ελλείμματα (Eklund & Arborelius, 2006· Ladd et al., 2004· Veenema et al., 2006), όσο και ως προς τη διαδικασία της νευρογένεσης (Oomen et al., 2009). Ωστόσο, ακόμη και αυτή η άποψη είναι υπό αμφισβήτηση, καθώς δεν υπάρχει συμφωνία σχετικά με το ποιο φύλο αντιδρά ηπιότερα, ενώ άλλοι δεν εντοπίζουν διαφορές φύλου (Huot et al., 2004· Wigger & Neumann, 1999· Zimmerberg & Kajunski, 2004).

Επιπρόσθετα, έχει προκύψει ότι η νεογνική απομόνωση συνδέεται με μείωση κατά το ένα τρίτο της τιμής της φυσιολογικής πυκνότητας των ακάνθων στους δενδρίτες των πυραμιδικών κυττάρων στην πρόσθια έλικα του προσαγωγίου (Gos et al., 2008) και τον προμετωπιαίο φλοιό (Bock et al., 2005). Ωστόσο, δεν είναι γνωστό αν αντίστοιχες αλλαγές παρατηρούνται και στον ιππόκαμπο καθώς, επίσης, και αν λαμβάνουν χώρα και μετά από την εφαρμογή άλλων μοντέλων νεογνικού στρες (π.χ., μητρικός αποχωρισμός, μητρική αποστέρηση). Πληροφορίες για αλλαγές στην πυκνότητα των ακάνθων στον ιππόκαμπο θα ήταν σημαντική καθώς μειώσεις σ' αυτό το μορφολογικό χαρακτηριστικό των νευρώνων σχετίζεται έμμεσα με αντίστοιχες αλλαγές στον αριθμό των συνάψεων. Βέβαια, ο μητρικός αποχωρισμός έχει συνδεθεί με

## Παράρτημα

	<b>Χειρισμός</b>	<b>Ημερήσια διάρκεια</b>	<b>Επανάληψη χειρισμού</b>
<b>Νεογνικός χειρισμός (neonatal handling)</b> (Liu et al., 1997· Meaney & Aitken, 1985)	Οι νεογέννητοι επίμυες αποχωρίζονται από τη μητέρα τους, αλλά παραμένουν μαζί.	15 λεπτά	Καθημερινά για τις πρώτες για διάστημα από 1 έως 3 εβδομάδες.
<b>Μητρικός αποχωρισμός (maternal separation)</b> (Aisa et al., 2008· Huot et al., 2002· Wilber et al., 2007)	Οι νεογέννητοι επίμυες αποχωρίζονται από τη μητέρα τους, αλλά παραμένουν μαζί.	Από 1 έως 6 ώρες	Καθημερινά κατά τις πρώτες μεταγεννητικές ημέρες για διάστημα από 1 έως 3 εβδομάδες
<b>Νεογνική απομόνωση (neonatal isolation)</b> (Kosten et al., 2007· Zimmerberg et al., 2009)	Οι νεογέννητοι επίμυες αποχωρίζονται από τη μητέρα τους, καθώς και μεταξύ τους.	Από 1 έως 6 ώρες	Καθημερινά κατά τις πρώτες μεταγεννητικές ημέρες για διάστημα από 1 έως 3 εβδομάδες.
<b>Μητρική αποστέρηση (maternal deprivation)</b> (Sucheki et al., 2010· Wang et al., 2011)	Οι νεογέννητοι επίμυες αποχωρίζονται από τη μητέρα τους.	Για 12 ή 24 ώρες	Μία (24 ώρες) ή 2 μέρες (12 ώρες/μέρα)

**Πίνακας 1.** Μοντέλα Χειρισμού του Μεταγεννητικού Περιβάλλοντος.

μειωμένα επίπεδα συναπτοφυσίνης στις περιοχές CA1 και CA3 του ιππόκαμπου (Aisa et al., 2009b· Andersen & Teicher, 2004), ωστόσο, και η συναπτοφυσίνη αποτελεί έναν έμμεσο δείκτη συναπτικής πυκνότητας. Η διερεύνηση των παραπάνω αλλαγών μπορεί να αποτελέσει αντικείμενο μελλοντικών μελετών. Επίσης, επιτακτική είναι η ανάγκη διεξαγωγής μελετών στις οποίες θα εξετάζονται ταυτόχρονα οι επιπτώσεις των νεογνικών χειρισμών, τόσο στην νευροενδοκρινική λειτουργία, σε γνωστικές και συναισθηματικές εκφάνσεις της συμπεριφοράς αλλά και σε δείκτες νευρωνικής και συναπτικής ευπλαστότητας. Κάτι τέτοιο θα επέτρεπε την εξαγωγή συμπερασμάτων

σχετικά με το είδος νευροενδοκρινικών και νευρωνικών αλλαγών που διαμεσολαβούν μεταβολές στη συμπεριφορά κατά την ενήλικη ζωή.

### Βιβλιογραφία

- Abrous, D.N., Koehl, M., & Le Moal, M. (2005). Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. *Physiological Reviews*, 85(2), 523–569.
- Aisa, B., Tordera, R., Lasheras, B., Del Río, J., & Ramírez, M.J. (2008). Effects of maternal separation on hypothalamic-pituitary-adrenal responses, cognition and vulnerability to stress in adult female rats. *Neuroscience*, 154(4), 1218–1226.
- Aisa, B., Elizalde, N., Tordera, R., Lasheras, B., Del Río, J., & Ramírez, M. J. (2009a). Effects of neonatal stress on markers of synaptic plasticity in the hippocampus: implications for spatial memory. *Hippocampus*, 19(12), 1222–1231.
- Aisa, B., Gil-Bea, F. J., Marcos, B., Tordera, R., Lasheras, B., Del Río, J., & Ramírez, M. J. (2009b). Neonatal stress affects vulnerability of cholinergic neurons and cognition in the rat: involvement of the HPA axis. *Psychoneuroendocrinology*, 34(10), 1495–1505.
- Aisa, B., Tordera, R., Lasheras, B., Del Río, J., & Ramírez, M.J. (2007). Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 32(3), 256–266.
- Andersen, S.L., & Teicher, M.H. (2004). Delayed effects of early stress on hippocampal development. *Neuropsychopharmacology*, 29(11), 1988–1993.
- Avishai-Eliner, S., Eghbal-Ahmadi, M., Tabachnik, E., Brunson, K.L., & Baram, T.Z., (2001). Down-regulation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid (mRNA) precedes early-life experience-induced

- changes in hippocampal glucocorticoid receptor mRNA. *Endocrinology*, *142*(1), 89–97.
- Bevins, R.A., & Besheer, J. (2006). Object recognition in rats and mice: a one-trial non-matching-to-sample learning task to study “recognition memory”. *Nature Protocols*, *1*(3), 1306–1311.
- Bock, J., Gruss, M., Becker, S., & Braun, K. (2005). Experience-induced changes of dendritic spine densities in the prefrontal and sensory cortex: correlation with developmental time windows. *Cerebral Cortex*, *15*(6), 802–808.
- Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S.M., McGlashan, T., Staib, L. H., Soufer, R., & Charney, D.S. (2003). Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biological Psychiatry*, *53*(10), 879–889.
- Brent, D., Melhem, N., Donohoe, M.B., & Walker, M. (2009). The incidence and course of depression in bereaved youth 21 months after the loss of a parent to suicide, accident, or sudden natural death. *American Journal of Psychiatry*, *166*(7), 786–794.
- Brunson, K.L., Kramár, E., Lin, B., Chen, Y., Colgin, L.L., Yanagihara, T.K., Lynch, G., & Baram, T. Z. (2005). Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress. *Journal of Neuroscience*, *25*(41), 9328–9338.
- Choy, K.H.C., de Visser, Y., Nichols, N.R., & van den Buuse, M. (2008). Combined neonatal stress and young-adult glucocorticoid stimulation in rats reduce BDNF expression in hippocampus: effects on learning and memory. *Hippocampus*, *18*(7), 655–667.

- Cirulli, F., Alleva, E., Antonelli, A., & Aloe, L. (2000). NGF expression in the developing rat brain: effects of maternal separation. *Brain Research. Developmental Brain Research*, *123*(2), 129–134.
- Coe, C.L., Kramer, M., Czéh, B., Gould, E., Reeves, A.J., Kirschbaum, C., & Fuchs, E. (2003). Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys. *Biological Psychiatry*, *54*(10), 1025–1034.
- Crain, B., Cotman, C., Taylor, D., & Lynch, G. (1973). A quantitative electron microscopic study of synaptogenesis in the dentate gyrus of the rat. *Brain Research*, *63*, 195–204.
- Daniels, W.M.U., Fairbairn, L.R., van Tilburg, G., McEvoy, C.R.E., Zigmond, M. J., Russell, V.A., & Stein, D.J. (2009). Maternal separation alters nerve growth factor and corticosterone levels but not the DNA methylation status of the exon 1(7) glucocorticoid receptor promoter region. *Metabolic Brain Disease*, *24*(4), 615–627.
- Ehlert, U., Gaab, J., & Heinrichs, M. (2001). Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biological Psychology*, *57*(1-3), 141–152.
- Eiland, L., & McEwen, B.S. (2012). Early life stress followed by subsequent adult chronic stress potentiates anxiety and blunts hippocampal structural remodeling. *Hippocampus*, *22*(1), 82–91.
- Eklund, M.B., & Arborelius, L. (2006). Twice daily long maternal separations in Wistar rats decreases anxiety-like behaviour in females but does not affect males. *Behavioural Brain Research*, *172*(2), 278–285.

- Ennaceur, a, Neave, N., & Aggleton, J. P. (1997). Spontaneous object recognition and object location memory in rats: the effects of lesions in the cingulate cortices, the medial prefrontal cortex, the cingulum bundle and the fornix. *Experimental Brain Research, 113*(3), 509–519.
- Enthoven, L., de Kloet, E.R., & Oitzl, M.S. (2008). Effects of maternal deprivation of CD1 mice on performance in the water maze and swim stress. *Behavioural Brain Research, 187*(1), 195–199.
- Fabricius, K., Wörtwein, G., & Pakkenberg, B. (2008). The impact of maternal separation on adult mouse behaviour and on the total neuron number in the mouse hippocampus. *Brain Structure & Function, 212*(5), 403–416.
- Faturi, C.B., Tiba, P. A, Kawakami, S. E., Catallani, B., Kerstens, M., & Suchecki, D. (2010). Disruptions of the mother-infant relationship and stress-related behaviours: altered corticosterone secretion does not explain everything. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 34*(6), 821–834.
- Faure, J., Uys, J.D.K., Marais, L., Stein, D.J., & Daniels, W.M.U. (2007). Early maternal separation alters the response to traumatization: resulting in increased levels of hippocampal neurotrophic factors. *Metabolic Brain Disease, 22*(2), 183–195.
- Felitti, V.J., Anda, R.F., Nordenberg, D., Williamson, D.F., Spitz, A.M., Edwards, V., Koss, M.P., & Marks, J.S. (1998). Household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American Journal of Preventive Medicine, 14*(4), 245–258.
- Fricke, R., & Cowan, W.M. (1977). An autoradiographic study of the development of the entorhinal and commissural afferents to the dentate gyrus of the rat. *Journal of Comparative Neurology, 173*(2), 231–250.

- Frisone, D.F., Frye, C.A., & Zimmerberg, B. (2002). Social isolation stress during the third week of life has age-dependent effects on spatial learning in rats. *Behavioural Brain Research, 128*(2), 153–160.
- Gibb, B.E., Chelminski, I., & Zimmerman, M. (2007). Abuse and diagnoses of depressive and anxiety disorders in adult psychiatric outpatients. *Depression and Anxiety, 24*, 256–263.
- Gos, T., Bock, R.G., Poeggel, G., & Braun, K. (2008). Stress-Induced Synaptic Changes in the Rat Anterior Cingulate Cortex are Dependent on Endocrine Developmental Time Windows. *Synapse, 62*, 229–232.
- Gould, E., & McEwen, B.S. (1993). Neuronal birth and death. *Current Opinion in Neurobiology, 3*(5), 676–682.
- Grace, L., Hescham, S., Kellaway, L.A., Bugarith, K., & Russell, V.A. (2009). Effect of exercise on learning and memory in a rat model of developmental stress. *Metabolic Brain Disease, 24*(4), 643–657.
- Greisen, M.H., Altar, C.A., Bolwig, T.G., Whitehead, R., & Wörtwein, G. (2005). Increased adult hippocampal brain-derived neurotrophic factor and normal levels of neurogenesis in maternal separation rats. *Journal of Neuroscience Research, 79*(6), 772–778.
- Heim, C., Shugart, M., Craighead, W.E., & Nemeroff, C.B. (2010). Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Developmental Psychobiology, 52*(7), 671–690.
- Heine, V.M., Maslam, S., Joëls, M., & Lucassen, P.J. (2004). Prominent decline of newborn cell proliferation, differentiation, and apoptosis in the aging dentate gyrus, in absence of an age-related hypothalamus-pituitary-adrenal axis activation. *Neurobiology of Aging, 25*(3), 361–375.



- Herman, J.P., & Cullinan, W.E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences*, 20(2), 78–84.
- Huang, E.J., & Reichardt, L.F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 677–736.
- Huang, L.T., Holmes, G. L., Lai, M.C., Hung, P.L., Wang, C.L., Wang, T.J., Yang, C.H., Liou, C.W., & Yang, S.N. (2002). Maternal deprivation stress exacerbates cognitive deficits in immature rats with recurrent seizures. *Epilepsia*, 43(10), 1141–1148.
- Hui, J.J., Zhang, Z.J., Liu, S.S., Xi, G.J., Zhang, X.R., Teng, G.J., Chan, K.C., Wu, E.X., Nie, B.B., Shan, B.C., Li, L.J. & Reynolds, G.P. (2011). Hippocampal neurochemistry is involved in the behavioural effects of neonatal maternal separation and their reversal by post-weaning environmental enrichment: a magnetic resonance study. *Behavioural Brain Research*, 217(1), 122–127.
- Hulshof, H.J., Novati, A., Sgoifo, A., Luiten, P.G.M., den Boer, J.A., & Meerlo, P. (2011). Maternal separation decreases adult hippocampal cell proliferation and impairs cognitive performance but has little effect on stress sensitivity and anxiety in adult Wistar rats. *Behavioural Brain Research*, 216(2), 552–560.
- Huot, R.L., Gonzalez, M.E., Ladd, C.O., Thiruvikraman, K.V., & Plotsky, P.M. (2004). Foster litters prevent hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitization mediated by neonatal maternal separation. *Psychoneuroendocrinology*, 29(2), 279–289.
- Huot, R.L., Plotsky, P.M., Lenox, R.H., & McNamara, R.K. (2002). Neonatal maternal separation reduces hippocampal mossy fiber density in adult Long Evans rats. *Brain Research*, 950(1-2), 52–63.

- Huot, R.L., Thirivikraman, K.V, Meaney, M.J., & Plotsky, P.M. (2001). Development of adult ethanol preference and anxiety as a consequence of neonatal maternal separation in Long Evans rats and reversal with antidepressant treatment. *Psychopharmacology*, *158*(4), 366–373.
- Ivy, A.S., Rex, C.S., Chen, Y., Dubé, C., Maras, P.M., Grigoriadis, D.E., Gall, C.M., Lynch, G., & Baram, T.Z. (2010). Hippocampal dysfunction and cognitive impairments provoked by chronic early-life stress involve excessive activation of CRH receptors. *Journal of Neuroscience*, *30*(39), 13005–13015.
- Kawano, K., Morinobu, S., Sawada, T., & Tsuji, S. (2008). Prior neonatal isolation reduces induction of NGF mRNA and decreases GDNF mRNA in the hippocampus of juvenile and adult rodents subjected to immobilization stress. *Synapse*, *267*, 259–267.
- Knuth, E.D., & Etgen, A.M. (2005). Corticosterone secretion induced by chronic isolation in neonatal rats is sexually dimorphic and accompanied by elevated ACTH. *Hormones and Behavior*, *47*(1), 65–75.
- Kosten, T.A., Karanian, D.A, Yeh, J., Haile, C.N., Kim, J.J., Kehoe, P., & Bahr, B.A. (2007). Memory impairments and hippocampal modifications in adult rats with neonatal isolation stress experience. *Neurobiology of Learning and Memory*, *88*(2), 167–176.
- Ladd, C.O., Huot, R.L., Thirivikraman, K.V., Nemeroff, C.B., & Plotsky, P.M. (2004). Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA and negative feedback on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis following neonatal maternal separation. *Biological Psychiatry*, *55*(4), 367–375.
- Lambás-Señas, L., Mnie-Filali, O., Certin, V., Faure, C., Lemoine, L., Zimmer, L., & Haddjeri, N. (2009). Functional correlates for 5-HT(1A) receptors in maternally

- deprived rats displaying anxiety and depression-like behaviors. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33(2), 262–268.
- Lee, H.J., Kim, J.W., Yim, S.V, Kim, M.J., Kim, S.A., Kim, Y.J., Kim, C.J., & Chung, J.H. (2001). Fluoxetine enhances cell proliferation and prevents apoptosis in dentate gyrus of maternally separated rats. *Molecular Psychiatry*, 6(6), 610, 725–728.
- Lee, H.T., Chang, Y.C., Wang, L.Y., Wang, S.T., Huang, C.C., & Ho, C.J. (2004). cAMP response element-binding protein activation in ligation preconditioning in neonatal brain. *Annals of Neurology*, 56(5), 611–623.
- Lee, J.H., Kim, H.J., Kim, J.G., Ryu, V., Kim, B.T., Kang, D.W., & Jahng, J.W. (2007). Depressive behaviors and decreased expression of serotonin reuptake transporter in rats that experienced neonatal maternal separation. *Neuroscience Research*, 58(1), 32–39.
- Lee, K.Y., Miki, T., Yokoyama, T., Ueki, M., Warita, K., Suzuki, S., Ohta, K.I., Wang, Z.Y., Jamal, M., Yakura, T., Liu, J.Q., Hosoni, N., & Takeuchi, Y. (2012). Neonatal repetitive maternal separation causes long-lasting alterations in various neurotrophic factor expression in the cerebral cortex of rats. *Life Sciences*, 90(15-16), 578–584.
- Lehmann, J., & Feldon, J. (2000). Long-term biobehavioral effects of maternal separation in the rat: consistent or confusing? *Reviews in the Neurosciences*, 11(4), 383–408.
- Lemaire, V., Koehl, M., Le Moal, M., & Abrous, D.N. (2000). Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(20), 11032–11037.

- Lessmann, V., Gottmann, K., & Malsangio, M. (2003). Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Progress in Neurobiology*, *69*(5), 341–374.
- Levine, S. (1967). Maternal and environmental influences on the adrenocortical response to stress in weanling rats. *Science*, *156*(3772), 258–260.
- Lippmann, M., Bress, A., Nemeroff, C.B., Plotsky, P.M., & Monteggia, L.M. (2007). Long-term behavioural and molecular alterations associated with maternal separation in rats. *European Journal of Neuroscience*, *25*(10), 3091–3098.
- Liu, D. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, *277*(5332), 1659–1662.
- Llorente-Berzal, A., Mela, V., Borcel, E., Valero, M., López-Gallardo, M., Viveros, M.P., & Marco, E.M. (2012). Neurobehavioral and metabolic long-term consequences of neonatal maternal deprivation stress and adolescent olanzapine treatment in male and female rats. *Neuropharmacology*, *62*(3), 1332–1341.
- Lo, D.C. (1995). Neurotrophic factors and synaptic plasticity. *Neuron*, *15*(5), 979–981.
- MacQueen, G.M., Ramakrishnan, K., Ratnasingan, R., Chen, B., & Young, L.T. (2003). Desipramine treatment reduces the long-term behavioural and neurochemical sequelae of early-life maternal separation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *6*(4), 391–396.
- Macri, S., Laviola, G., Leussis, M.P., & Andersen, S.L. (2010). Abnormal behavioral and neurotrophic development in the younger sibling receiving less maternal care in a communal nursing paradigm in rats. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(3), 392–402.
- Marais, L., van Rensburg, S.J., van Zyl, J.M., Stein, D.J., & Daniels, W.M.U. (2008). Maternal separation of rat pups increases the risk of developing depressive-like

- behavior after subsequent chronic stress by altering corticosterone and neurotrophin levels in the hippocampus. *Neuroscience Research*, *61*(1), 106–112.
- McCormick, C.M., Kehoe, P., & Kovacs, S. (1998). Corticosterone release in response to repeated, short episodes of neonatal isolation: evidence of sensitization. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *16*(3-4), 175–185.
- Meaney, M.J., & Aitken, D.H. (1985). The effects of early postnatal handling on hippocampal glucocorticoid receptor concentrations: temporal parameters. *Brain Research*, *354*(2), 301–304. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4052820>
- Meaney, M.J., Aitken, D.H., Bodnoff, S. R., Iny, L.J., Tatarewicz, J.E., & Sapolsky, R.M. (1985). Early postnatal handling alters glucocorticoid receptor concentrations in selected brain regions. *Behavioral Neuroscience*, *99*(4), 765–770.
- Mirescu, C., Peters, J. D., & Gould, E. (2004). Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nature Neuroscience*, *7*(8), 841–846.
- Niwa, M., Matsumoto, Y., Mouri, A., Ozaki, N., & Nabeshima, T. (2011). Vulnerability in early life to changes in the rearing environment plays a crucial role in the aetiopathology of psychiatric disorders. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *14*(4), 459–477.
- Nixon, R.D.V., Nishith, P., & Resick, P.A. (2004). The accumulative effect of trauma exposure on short-term and delayed verbal memory in a treatment-seeking sample of female rape victims. *Journal of Traumatic Stress*, *17*(1), 31–35.
- Oomen, C.A, Soeters, H., Audureau, N., Vermunt, L., van Hasselt, F.N., Manders, E.M.M., Manders, E.M.M, Joëls, M., Lucassen, P.J., & Krugers, H. (2010). Severe early life stress hampers spatial learning and neurogenesis, but improves

hippocampal synaptic plasticity and emotional learning under high-stress conditions in adulthood. *Journal of Neuroscience*, 30(19), 6635–6645.

Oreland, S., Nylander, I., & Pickering, C. (2010). Prolonged maternal separation decreases granule cell number in the dentate gyrus of 3-week-old male rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 28(2), 139–144.

Pascual, R., & Zamora-León, S.P. (2007). Effects of neonatal maternal deprivation and postweaning environmental complexity on dendritic morphology of prefrontal pyramidal neurons in the rat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 67(4), 471–479.

Pfeffer, C.R., Altemus, M., Heo, M., & Jiang, H. (2007). Salivary cortisol and psychopathology in children bereaved by the September 11, 2001 terror attacks. *Biological Psychiatry*, 61, 957–965.

Pryce, C.R., & Feldon, J. (2003). Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: manipulations, effects and mediating mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(1-2), 57–71.

Roceri, M., Hendriks, W., Racagni, G., Ellenbroek, B.A., & Riva, M.A. (2002). Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. *Molecular Psychiatry*, 7(6), 609–616.

Roceri, M., Cirulli, F., Pessina, C., Peretto, P., Racagni, G., & Riva, M.A. (2004). Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. *Biological Psychiatry*, 55(7), 708–714.

Rosenfeld, P., Wetmore, J.B., & Levine, S. (1992). Effects of repeated maternal separations on the adrenocortical response to stress of preweanling rats. *Physiology & Behavior*, 52(4), 787–791.

- Roskoden, T., Otten, U., & Schwegler, H. (2004). Early postnatal corticosterone administration regulates neurotrophins and their receptors in septum and hippocampus of the rat. *Experimental Brain Research*, *154*(2), 183–191.
- Rüedi-Bettschen, D., Pedersen, E.-M., Feldon, J., & Pryce, C.R. (2005). Early deprivation under specific conditions leads to reduced interest in reward in adulthood in Wistar rats. *Behavioural Brain Research*, *156*(2), 297–310.
- Salzberg, M., Kumar, G., Supit, L., Jones, N. C., Morris, M.J., Rees, S., & O'Brien, T.J. (2007). Early postnatal stress confers enduring vulnerability to limbic epileptogenesis. *Epilepsia*, *48*(11), 2079–2085.
- Sandstrom, N.J., & Hart, S.R. (2005). Isolation stress during the third postnatal week alters radial arm maze performance and corticosterone levels in adulthood. *Behavioural Brain Research*, *156*(2), 289–296.
- Schlessinger, A.R., Cowan, W.M., & Gottlieb, D.I. (1975). An autoradiographic study of the time of origin and the pattern of granule cell migration in the dentate gyrus of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *159*(2), 149–175.
- Schoenfeld, T.J., & Gould, E. (2012). Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Experimental Neurology*, *233*(1), 12–21.
- Simpson, J., & Kelly, J.P. (2011). The impact of environmental enrichment in laboratory rats--behavioural and neurochemical aspects. *Behavioural Brain Research*, *222*(1), 246–264.
- Springer, K. W., Sheridan, J., Kuo, D., & Carnes, M. (2007). Long-term physical and mental health consequences of childhood physical abuse: results from a large population-based sample of men and women. *Child Abuse & Neglect*, *31*(5), 517–530.

- Stanton, M.E., Gutierrez, Y.R., & Levine, S. (1988). Maternal deprivation potentiates pituitary-adrenal stress responses in infant rats. *Behavioral Neuroscience*, *102*(5), 692–700.
- Suchecki, D., Duarte Palma, B., & Tufik, S. (2000). Pituitary-adrenal axis and behavioural responses of maternally deprived juvenile rats to the open field. *Behavioural Brain Research*, *111*(1-2), 99–106.
- Suri, D., Veenit, V., Sarkar, A., Thiagarajan, D., Kumar, A., Nestler, E. J., Galande, S., & Vaidya, V.A. (2013). Early stress evokes age-dependent biphasic changes in hippocampal neurogenesis, BDNF expression, and cognition. *Biological Psychiatry*, *73*(7), 658–666.
- Tata, D.A., & Anderson, B.J. (2010). The effects of chronic glucocorticoid exposure on dendritic length, synapse numbers and glial volume in animal models: implications for hippocampal volume reductions in depression. *Physiology & Behavior*, *99*(2), 186–193.
- Veenema, A.H., Blume, A., Niederle, D., Buwalda, B., & Neumann, I.D. (2006). Effects of early life stress on adult male aggression and hypothalamic vasopressin and serotonin. *European Journal of Neuroscience*, *24*(6), 1711–1720.
- Vorhees, C.V., & Williams, M.T. (2006). Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature Protocols*, *1*(2), 848–858.
- Wang, L., Jiao, J., & Dulawa, S.C. (2011). Infant maternal separation impairs adult cognitive performance in BALB/cJ mice. *Psychopharmacology*, *216*(2), 207–218.
- Wang, X.D., Rammes, G., Kraev, I., Wolf, M., Liebl, C., Scharf, S. H., Rice, C.J., Wurst, W., Holsboer, F., Deussing, J.M., Baram, T.Z., Stewart, M.G., Müller, M.B., & Schmidt, M.V. (2011). Forebrain CRF<sub>1</sub> modulates early-life stress-



- programmed cognitive deficits. *The Journal of Neuroscience*, 31(38), 13625–13634.
- Weaver, I. C. G., Diorio, J., Seckl, J. R., Szyf, M., & Meaney, M.J. (2004). Early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression: characterization of intracellular mediators and potential genomic target sites. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1024, 182–212.
- Wigger, A., & Neumann, I.D. (1999). Periodic maternal deprivation induces gender-dependent alterations in behavioral and neuroendocrine responses to emotional stress in adult rats. *Physiology & Behavior*, 66(2), 293–302.
- Wilber, A.A., Southwood, C.J., Sokoloff, G., Steinmetz, J.E., & Wellman, C.L. (2007). Neonatal Maternal Separation Alters Adult Eyeblink Conditioning and Glucocorticoid Receptor Expression in the Interpositus Nucleus of the Cerebellum. *Developmental Neurobiology*, 67, 1751–1764.
- Wilber, A.A., & Wellman, C.L. (2009). Neonatal maternal separation alters the development of glucocorticoid receptor expression in the interpositus nucleus of the cerebellum. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 27(7), 649–654.
- Zimmerberg, B., Foote, H. E., & Van Kempen, T.A. (2009). Olfactory association learning and brain-derived neurotrophic factor in an animal model of early deprivation. *Developmental Psychobiology*, 51(4), 333–344.
- Zimmerberg, B., & Kajunski, E.W. (2004). Sexually dimorphic effects of postnatal allopregnanolone on the development of anxiety behavior after early deprivation. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 78(3), 465–471.

*Effects of Maternal Separation on Cognitive Function and Markers of Neurogenesis and Neuroplasticity Using Animal Models*

Anestis E. Ioannidis<sup>25</sup>, & Despina A. Tata<sup>26</sup>

**Abstract**

Adverse experience during childhood, such as maltreatment or neglect, are considered to be major risk factors for the development of psychopathology and cognitive deficits in adulthood. Maternal separation is a commonly used animal model that mimics the effects of early life stress. There is evidence that cognitive deficits and emotion-relevant behaviors are mediated by changes in neuroendocrine function, via dysregulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, structural changes in the brain, as well as suppression of neurogenesis and neurotrophic factors. This paper aims to provide a review of existing evidence regarding the effects of maternal separation on spatial and non-spatial forms of learning and memory in rodents. In addition, it is being explored whether indices of synaptic and neuronal plasticity (structural changes, neurotrophic factors, neurogenesis) may be related to these effects.

**Key words:** maternal separation, neonatal stress, neurogenesis, neurotrophic factors, plasticity

---

<sup>25</sup> Graduate student, Department of Psychology, Aristotle University of Thessaloniki.

<sup>26</sup> Assistant Professor of Biopsychology, Department of Psychology, Aristotle University of Thessaloniki, 541 24, Tel.: 2310 997369, Fax.: 2310 997384, e-mail: dtata@psy.auth.gr (Correspondence address).