



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΜΣ ΣΤΙΣ «ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΕΣ»**



**Ο Ρόλος της Σωματικής Άσκησης στις Συμπεριφορικές Επιδράσεις
του Πρώιμου Μητρικού Αποχωρισμού**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Κατσιδώνη Βασιλεία-Χρυσοβαλάντη
Α.Μ. 106**



Τριμελής επιτροπή:

- 1. Βενυχάκη Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας**
- 2. Καστελλάκης Ανδρέας, Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχοφυσιολογίας**
- 3. Παναγής Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Βιοψυχολογίας**

Επιβλέπων καθηγητής:

Παναγής Γεώργιος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	- 5 -
2.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	- 6 -
2.1. Ο ρόλος των τραυματικών εμπειριών κατά την ανάπτυξη, στην εκδήλωση συναισθηματικών και αγχωδών διαταραχών.....	- 6 -
2.2. Το πρότυπο του μητρικού αποχωρισμού (ΜΑ) ως πρότυπο για τη μελέτη των πρώιμων τραυματικών εμπειριών	- 8 -
2.2.1. Συμπεριφορικές και φυσιολογικές αποκρίσεις κατά την απουσία της μητέρας..	- 9 -
2.3. Σύγκριση των επαγόμενων από το ΜΑ νευροβιολογικών και συμπεριφορικών αλλαγών με τη νευροβιολογία αγχωδών διαταραχών και διαταραχών της διάθεσης.	- 20 -
2.3.1. Νευροβιολογικές αλλαγές	- 20 -
2.3.2. Συμπεριφορικές αλλαγές	- 22 -
2.4. Είναι οι νευροβιολογικές επιδράσεις του ΜΑ αναστρέψιμες;	- 23 -
2.5. Η χρόνια σωματική άσκηση και οι επιδράσεις της	- 24 -
2.5.1. Άσκηση στις ρόδες και ΗΡΑ	- 25 -
2.5.2. WR και ιππόκαμπος.....	- 29 -
2.5.3. WR και γνωστικές λειτουργίες.....	- 33 -
3.ΣΚΟΠΟΣ.....	- 34 -
4.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	- 35 -
4.1. Υποκείμενα.....	- 35 -
4.2. Διαδικασία ΜΑ	- 35 -
4.3. Άσκηση στις ρόδες.....	- 36 -
4.4. Πειραματικός σχεδιασμός	- 36 -
4.4.1. Υπερυψωμένος λαβύρινθος.....	- 37 -
4.4.2. Κοινωνική αλληλεπίδραση και κοινωνική αναγνώριση.....	- 38 -
4.4.4. Προτίμηση στη σουκρόζη	- 40 -
4.4.5. Θιγμοταξία.....	- 40 -
4.5. Στατιστική ανάλυση	- 40 -

5.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	- 42 -
5.1. Δοκιμασία υπερυψωμένου λαβυρίνθου.....	- 42 -
5.2. Δοκιμασία κοινωνικής αλληλεπίδρασης και κοινωνικής μνήμης.....	- 45 -
5.3. Δοκιμασία εξαναγκασμένης κολύμβησης.....	- 46 -
5.4. Δοκιμασία προτίμησης σουκρόζης.....	- 48 -
5.5. Δοκιμασία θιγμοταξίας.....	- 49 -
6.ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	- 51 -
6.1. Συμπεριφορά όμοια με την αγχώδη και αγχώλυση.....	- 51 -
6.2. Καταθλιπτικό-μορφή συμπεριφορά και αντικαταθλιπτικές δράσεις.....	- 53 -
6.3. Κοινωνική συμπεριφορά και κοινωνική μνήμη.....	- 55 -
7.ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	- 59 -
8.ABSTRACT.....	- 61 -
9.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	- 62 -

1.ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρώτα απ' όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω την τριμελή επιτροπή μου για την συμβολή τους στην πραγματοποίηση και την αξιολόγηση της παρούσας εργασίας: τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Παναγή Γεώργιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Βιοψυχολογίας για την επίβλεψη, τη συνεργασία και τη συμπαράσταση του, τον κ. Καστελλάκη Ανδρέα, Αναπληρωτή Καθηγητή Ψυχοφυσιολογίας, για τη συνεργασία και την συμβολή του στην επίλυση πρακτικών και μη ζητημάτων και την κ. Βενυχάκη Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας, για τη συνεργασία και την αξιολόγηση της πτυχιακής μου εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ακόμα την Διευθύντρια του μεταπτυχιακού προγράμματος, κ. Θερού Κυριακή, για τη βοήθεια της κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Ευχαριστώ επίσης την κ. Ελίνα Βαλούρδου και την κ. Δήμητρα Πανταρτζή για τη διευθέτηση όλων των διαδικαστικών και πρακτικών ζητημάτων.

Ευχαριστώ το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (Ι.Κ.Υ) για τη χορήγηση την υποτροφίας κατά το ακαδημαϊκό έτος 2011-2012 στα πλαίσια των μεταπτυχιακών μου σπουδών. Η ολοκλήρωση της εργασίας αυτής έγινε στο πλαίσιο της υλοποίησης του μεταπτυχιακού προγράμματος το οποίο συγχρηματοδοτήθηκε μέσω της πράξης «Πρόγραμμα χορήγησης υποτροφιών Ι.Κ.Υ με διαδικασία εξατομικευμένης αξιολόγησης ακαδ. έτους 2011-2012» από πόρους του Ε.Π. «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου (ΕΚΤ) και του ΕΣΠΑ, του 2007-2013.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς και τα αδέρφια μου για την αγάπη και την υποστήριξη τους.

2.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2.1. Ο ρόλος των τραυματικών εμπειριών κατά την ανάπτυξη, στην εκδήλωση συναισθηματικών και αγχώδων διαταραχών.

Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρούμε ένα συνεχώς αυξανόμενο αριθμό περιστατικών παιδικής κακοποίησης. Το γεγονός αυτό έχει αναδειχθεί σε μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας το οποίο λαμβάνει επιδημιολογικές διαστάσεις (Margolin & Gordis, 2000). Η πλειονότητα των περιστατικών παιδικής κακοποίησης που καταγράφονται ετησίως αναφέρεται σε περιστατικά παραμέλησης, ενώ δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που αφορούν σεξουαλική, σωματική ή συναισθηματική κακοποίηση (Heim & Nemeroff, 2001). Σε συνδυασμό με τις περιπτώσεις παιδικής κακοποίησης, ένας μεγάλος αριθμός παιδιών βιώνει την απώλεια του ενός γονιού (Agid, Kohn, & Lerer, 2000) ή ζει με έναν γονέα που πάσχει από κάποια ψυχική διαταραχή και ως εκ τούτου δεν παρέχει πλήρη και συνεχή γονεϊκή φροντίδα (Goodman & Gotlib, 1999). Επιπρόσθετα, 5% έως 16% των γυναικών έχουν υποστεί σωματική ή σεξουαλική κακοποίηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Cokkinides, Coker, Sanderson, Addy, & Bethea, 1999; Goodwin, Gazmararian, Johnson, Gilbert, & Saltzman, 2000) εκθέτοντας το έμβρυο σε υψηλά επίπεδα προγεννητικού στρες.

Σύμφωνα με τα ευρήματα διαφόρων μελετών, η έκθεση σε στρεσογόνα ερεθίσματα σε νεαρή ηλικία αποτελεί έναν από τους μεγαλύτερους παράγοντες επικινδυνότητας για την εμφάνιση ψυχικών διαταραχών. Συνεχώς αυξανόμενος αριθμός περιστατικών μείζονος κατάθλιψης, διαταραχής μετατραυματικού στρες (posttraumatic stress disorder: PTSD), διαταραχής ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας και άλλων συναισθηματικών διαταραχών εμφανίζεται σε παιδιά που έχουν υποστεί κάποιας μορφής κακοποίηση (Famularo, Kinscherff, & Fenton, 1992; Pelcovitz et al., 1994). Η μείζων κατάθλιψη και οι αγχώδεις διαταραχές, όπως οι κρίσεις πανικού και η PTSD εκδηλώνονται συχνά και σε ενήλικες με ιστορικό παιδικής κακοποίησης (Felitti et al., 1998; Mullen, Martin, Anderson, Romans, & Herbison, 1996; M. B. Stein et al., 1996). Μία ενδεικτική έρευνα πραγματοποιήθηκε σε 2000 γυναίκες που είχαν υποστεί κάποιας μορφής κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία, οι οποίες εμφάνισαν σημαντικά περισσότερα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (McCauley et al., 1997). Παρόμοια αποτελέσματα εμφανίζονται και σε περιπτώσεις έκθεσης παιδιών σε άλλα

στρεσογόνα ερεθίσματα. Παραδείγματος χάριν, η απώλεια κάποιου γονιού σε νεαρή ηλικία έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση μονοπολικής και διπολικής κατάθλιψης, όπως επίσης και αγχωδών διαταραχών (Agid et al., 1999; Kendler, Kessler, Neale, Heath, & Eaves, 1993; Kendler, Neale, Kessler, Heath, & Eaves, 1992). Επιπλέον, το προγεννητικό στρες αποτελεί παράγοντα επικινδυνότητας για την εμφάνιση κατάθλιψης κατά την ενήλικη ζωή (Hulshoff Pol et al., 2000). Τα στρεσογόνα ερεθίσματα κατά την πρώιμη ηλικία συμβάλλουν επίσης στον αυξανόμενο κίνδυνο εμφάνισης άλλων διαταραχών, όπως η σχιζοφρένεια και η κατάχρηση ουσιών (Agid, et al., 1999; Felitti, et al., 1998; Kendler et al., 2000). Η εμφάνιση ή η επιδείνωση αυτών των ψυχικών διαταραχών κατά την ενήλικη ζωή σχετίζεται άμεσα με την παρουσία αρνητικών γεγονότων και εμπειριών, καθώς επίσης και με το συνεχιζόμενο στρες (Norman & Malla, 1994). Συνεπώς, είναι λογικό να υποθεθεί πως οι αρνητικές εμπειρίες κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης καθιστούν το άτομο πιο ευάλωτο στις επιπτώσεις του στρες κατά τη διάρκεια ολόκληρης της ζωής, προδιαθέτοντάς το να εκδηλώσει ένα ευρύ φάσμα ψυχικών διαταραχών (Heim & Nemeroff, 2001).

Η ευαλωτότητα στο στρες και τις ασθένειες, όπως είναι λογικό, δεν αποτελεί το αποτέλεσμα απλώς και μόνο κάποιων δυσάρεστων περιβαλλοντικών ερεθισμάτων, αλλά, όπως είναι γνωστό, επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από γενετικούς παράγοντες (D. D. Francis, Caldji, Champagne, Plotsky, & Meaney, 1999). Συνεπώς, οι γενετικοί παράγοντες, οι στρεσογόνες εμπειρίες κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, και η συνεχιζόμενη παρουσία αρνητικών εμπειριών κατά τη διάρκεια της ζωής αλληλεπιδρούν και καθορίζουν την απόκριση του ατόμου στο στρες και την εμφάνιση ψυχικών διαταραχών. Μία επιδημιολογική μελέτη σε διδύμους έδειξε πως η εμφάνιση κατάθλιψης αποτελεί το αποτέλεσμα της γενετικής προδιάθεσης, των τραυματικών εμπειριών κατά την ανάπτυξη και των πρόσφατων στρεσογόνων ερεθισμάτων (Kendler, et al., 1993). Οι πρώιμες εμπειρίες τροφοδοτούν την προϋπάρχουσα ευαλωτότητα στο στρες οδηγώντας στο σχηματισμό ενός συγκεκριμένου φαινοτύπου, ο οποίος εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ενός συνδρόμου έπειτα από έκθεση σε περαιτέρω στρεσογόνα ερεθίσματα (Heim & Nemeroff, 2001) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Μοντέλο για την αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης και των πρώιμων περιβαλλοντικών ερεθισμάτων στην ευαλωτότητα του φαινοτύπου. Η συνεχιζόμενη έκθεση στο στρες κατά τη διάρκεια της ζωής επιδεινώνει την υποκείμενη ευαλωτότητα του ατόμου οδηγώντας στην εμφάνιση της παθολογίας

[Μεταφρασμένο από: Biol. Psychiatry (2001), 49, σελ. 1024]

2.2. Το πρότυπο του μητρικού αποχωρισμού (ΜΑ) ως πρότυπο για τη μελέτη των πρώιμων τραυματικών εμπειριών

Καθώς οι πρώιμες τραυματικές εμπειρίες αποτελούν παράγοντα επικινδυνότητας για την εκδήλωση ψυχικών διαταραχών και η έρευνα σε ανθρώπους υπόκειται σε δεοντολογικούς περιορισμούς, η ανάπτυξη προτύπων ζώων για τη μελέτη των εμπειριών αυτών στην ενήλικη ζωή θεωρείται επιτακτική. Διάφορες προκλινικές μελέτες σε τρωκτικά και πρωτεύοντα θηλαστικά έχει επεκτείνει την γνώση μας για την επίδραση των αρνητικών εμπειριών κατά την ανάπτυξη στην εμφάνιση ψυχικών διαταραχών. Στα πρότυπα αυτά συμπεριλαμβάνεται και αυτό του μητρικού αποχωρισμού (ΜΑ), κατά τη διάρκεια του οποίου τα νεογνά υφίστανται επαναλαμβανόμενους αποχωρισμούς από τη μητέρα κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο (Heim & Nemeroff, 2001; Kuhn & Schanberg, 1998).

Για τα νεογέννητα θηλαστικά, η παρουσία της μητρικής φροντίδας είναι καθοριστικής σημασίας για την επιβίωση. Για τα περισσότερα είδη, η μητέρα αντιπροσωπεύει την πρωταρχική πηγή φαγητού, ζεστασιάς, προστασίας καθώς επίσης

και το πρότυπο μέσω του οποίου τα νεογνά αναπτύσσουν δεξιότητες απαραίτητες για την επιβίωση (Kuhn & Schanberg, 1998).

2.2.1. Συμπεριφορικές και φυσιολογικές αποκρίσεις κατά την απουσία της μητέρας

Η αντίδραση των νεογέννητων επίμυων στην απουσία της μητέρας κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας ζωής, έχει μελετηθεί εκτενώς. Μία σειρά συμπεριφορικών και φυσιολογικών αλλαγών λαμβάνει χώρα κατά την απουσία της μητέρας, αυξάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τις πιθανότητες επιβίωσης. Οι αλλαγές αυτές διαρκούν για όσο χρόνο τα νεογνά παραμένουν μακριά από τη μητέρα, ενώ καθώς ο αποχωρισμός γίνεται παρατεταμένος (για περισσότερο από 1 ώρα), όλο και περισσότεροι μηχανισμοί επιστρατεύονται. Έτσι προοδευτικά, τα βρέφη αντιδρούν λιγότερο σε αισθητικά ερεθίσματα, η θερμοκρασία του σώματος και ο καρδιακός ρυθμός μειώνονται, ενώ ο φλοιός των επινεφριδίων αρχίζει να παράγει υψηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών (Hofer, 1996; Levine, Huchton, Wiener, & Rosenfeld, 1991).

2.2.1.1. Απόκριση σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα

Η πρωταρχική λειτουργία του εγκεφάλου των θηλαστικών είναι να καταγράφει τα αισθητηριακά ερεθίσματα και να συντονίζει την άμεση απάντηση του οργανισμού σε αυτά. Η αλληλεπίδραση μητέρας-νεογνού παρουσιάζεται ως μία συνεχής, περίπλοκη και αμοιβαία διεργασία η οποία επηρεάζει τόσο τη μητρική συμπεριφορά όσο και τη φυσιολογία του βρέφους. Στο νεογέννητο επίμυ, ο εγκέφαλος καταγράφει και αξιολογεί πληροφορίες από τα αισθητηριακά συστήματα, στις οποίες περιλαμβάνονται θερμικά, γευστικά, οσφρητικά και απτικά ερεθίσματα και απουσία της μητέρας, επιλέγει από ένα φάσμα γενετικά προγραμματισμένων αντιδράσεων την πιο κατάλληλη για την εκάστοτε περίπτωση, ενεργοποιώντας την αντίστοιχη συμπεριφορική και φυσιολογική απόκριση. Στις αποκρίσεις αυτές περιλαμβάνονται η αύξηση της κινητικής δραστηριότητας με σκοπό την αναζήτηση και την εύρεση της μητέρας, η αγγειοσυστολή του δέρματος προς αποφυγή απώλειας θερμότητας και η έκκριση διαφόρων ορμονών. Καθώς η απουσία της μητέρας γίνεται παρατεταμένη, τα νεογνά περνούν σε μία «κατάσταση επιβίωσης» κατά την οποία οι φυσιολογικές λειτουργίες μειώνονται με σκοπό την εξοικονόμηση ενέργειας,

αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τις πιθανότητες επιβίωσης (Kuhn & Schanberg, 1998).

Έτσι, κατά τη διάρκεια του μητρικού αποχωρισμού, ο εγκέφαλος τροποποιεί συνεχώς τις αποφάσεις που λαμβάνει. Πιο συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια μίας σύντομης μητρικής αποστέρησης, η απουσία των απτικών ερεθισμάτων οδηγεί στην αύξηση της κινητικής και εξερευνητικής δραστηριότητας καθώς και των υπέρηχων φωνημάτων. Σε περιπτώσεις μεγάλης αποστέρησης, άλλες φυσιολογικές ενδείξεις ενεργοποιούν εναλλακτικούς μηχανισμούς οι οποίοι περισσότερο καταστέλλουν παρά αυξάνουν την κινητική δραστηριότητα. Η παρατεταμένη απουσία απτικών ερεθισμάτων καταστέλλει την απόκριση των ιστών σε αυξητικές ορμόνες, ενώ η απουσία τροφής μειώνει την απόκριση των ιστών σε ορμόνες όπως η γλυκαγόνη και οι κατεχολαμίνες (Evoniuk, Kuhn, & Schanberg, 1979; Evoniuk, Kuhn, & Schanberg, 1984; Kuhn & Schanberg, 1998).

2.2.1.2. Το ενδογενές σύστημα των οπιοειδών

Μια σειρά μελετών εμπλέκει την ενεργοποίηση του ενδογενούς συστήματος των οπιοειδών στις αντιδράσεις του μητρικού αποχωρισμού. Οι μελέτες αυτές προτείνουν πως η απελευθέρωση οπιοειδών – πιο συγκεκριμένα β-ενδορφίνης- στους νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου, διαμεσολαβεί για τις διεργασίες «χαλάρωσης» και αναστολής της δράσης των αυξητικών παραγόντων, οι οποίες σχετίζονται περισσότερο με τον παρατεταμένο αποχωρισμό μητέρας-βρέφους (Bartolome, Bartolome, Lorber, Dileo, & Schanberg, 1991; Wang, Bartolome, & Schanberg, 1996). Άλλες μελέτες, ωστόσο, εμφανίζουν αντίθετα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, υποστηρίζουν πως η απελευθέρωση των ενδογενών οπιοειδών πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της αλληλεπίδρασης μητέρας-νεογνού και αντικατοπτρίζει τις ενισχυτικές δράσεις της αλληλεπίδρασης αυτής (Panksepp, Nelson, & Siviy, 1994). Πιθανή εξήγηση των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων αποτελούν οι διαφορετικές πειραματικές συνθήκες, όπως για παράδειγμα η διαφορετική διάρκεια, η ηλικία και συχνότητα αποχωρισμού.

Σε νεογνά τα οποία είχαν υποστεί μητρικό αποχωρισμό για 15 λεπτά (MA15) ή 360 λεπτά (MA360) κάθε μέρα κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων εβδομάδων ζωής η πυκνότητα των δ υποδοχέων των οπιοειδών εμφανίζεται αυξημένη στην περιοχή του βασικού και έσω πυρήνα της αμυγδαλής, υποδηλώνοντας κάποια δυσλειτουργία στις συναισθηματικές διεργασίες φόβου και άγχους (Ploj & Nylander,

2003; Ploj, Roman, & Nylander, 2003). Επιπλέον, τα επίπεδα της δυνορφίνης A και B παρουσιάζονται αυξημένα στην περιοχή του υποθαλάμου, της υπόφυσης και του ραβδωτού, ενώ αυξάνονται ελαφρώς τα επίπεδα δυνορφίνης B και στην περιοχή του υποκάμπου σε πειραματόζωα που είχαν υποστεί MA15 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Ploj et al., 1999). Καθώς ο αριθμός των κ υποδοχέων- στους οποίους προσδένεται η δυνορφίνη- παρατηρείται αυξημένος στην περιοχή του υποθαλάμου, έχει προταθεί πως η δυνορφίνη παίζει έναν ρυθμιστικό ρόλο στον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (HPA) (Szeto, 2003). Συνεπώς, τα αυξημένα επίπεδα δυνορφίνης πιθανώς σχετίζονται με τη δυσλειτουργική απαντητικότητα του άξονα που εμφανίζεται στα υποκείμενα αυτά.

Ένα άλλο οπιοειδές πεπτίδιο που ρυθμίζει τον άξονα HPA, είναι αυτό της nociceptin/orphanin FQ (N/OFG), ο υποδοχέας του οποίου (ORL1) εμφανίζει ευρεία κατανομή στους πυρήνες του υποθαλάμου (Ciccocioppo, Martin-Fardon, Weiss, & Massi, 2001). Τόσο τα 15 λεπτά επαναλαμβανόμενου μητρικού αποχωρισμού, όσο και τα 360 λεπτά αυξάνουν τα επίπεδα του πεπτιδίου αυτού στην περιοχή του υποθαλάμου, ενώ αυξημένα επίπεδα N/OFG εμφανίζονται και στην περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού στην περίπτωση των MA15 (Ploj, Roman, & Nylander, 2002).

2.2.1.3. Ο άξονας Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (HPA)

Σε ανθρώπους, οι ψυχιατρικές διαταραχές συχνά αποτελούν την παθολογική έκβαση της δυσλειτουργίας του άξονα HPA και της συνεπαγόμενης έκκρισης των ορμονών του στρες (Boyle et al., 2005). Παρά την προσπάθεια των ερευνητών να μελετήσουν την πλαστικότητα του HPA σε πρότυπα ζώων, οι μηχανισμοί που μεσολαβούν για την προσαρμογή του άξονα αυτού σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί (Macri, Mason, & Wurbel, 2004). Η κατανόηση της επαγόμενης από το περιβάλλον πλαστικότητας του HPA σε επίμυες θα συνέβαλε καθοριστικά στη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας των ψυχικών διαταραχών.

2.2.1.3.1. Φυσιολογική ανάπτυξη του HPA σε επίμυες

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του HPA, από τη μεταγεννητική ημέρα 4 έως τη μεταγεννητική ημέρα 14, οι νεογέννητοι επίμυες εμφανίζουν μία περίοδο μειωμένης απόκρισης στο στρες (stress hyporesponsive period-SHRP). Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου τα επίπεδα της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και της κορτικοστερόνης (CORT) έχουν βρεθεί μειωμένα παρουσία ενός

περιβαλλοντικού στρεσογόνου ερεθίσματος (Lehmann, Russig, Feldon, & Pryce, 2002). Στα μειωμένα επίπεδα των ορμονών του στρες αυτής της περιόδου καθοριστικό ρόλο παίζει η παρουσία της μητέρας (Litvin et al., 2010). Οι δράσεις της CORT είναι κατά κύριο λόγο καταβολικές και καταστέλλουν την νευρογένεση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Tanapat, Hastings, Rydel, Galea, & Gould, 2001), συνεπώς, η αναστολή της απελευθέρωσής της κατά την SHRP συμβάλλει στη διατήρηση της ισορροπίας ανάμεσα στον κυτταρικό θάνατο, την κυτταρική μετανάστευση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Gould, 1994; Gould & Cameron, 1996).

Έχει υποτεθεί πως η πλαστικότητα του άξονα HPA που επάγεται από τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και οι αντιδράσεις στο στρες, στην πραγματικότητα, μεσολαβούνται από τις τροποποιήσεις που πυροδοτούν στη συμπεριφορά της μητέρας (Macri & Würbel, 2006). Πιο συγκεκριμένα, η παρατεταμένη και συχνή παρουσία απειλητικών περιβαλλοντικών ερεθισμάτων αυξάνει το άγχος και το φόβο της μητέρας με αποτέλεσμα να μειώνεται η ενεργητική συμπεριφορά φροντίδας απέναντι στα νεογνά. Η μειωμένη αυτή ενεργητική συμπεριφορά έχει ως αποτέλεσμα τα νεογνά να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα νευροενδοκρινικών ορμονών που εμπλέκονται στην απόκριση του στρες (Meaney, 2001).

2.2.1.3.2. Ανάπτυξη του HPA κατά τη διάρκεια του MA

Στα πρότυπα ζώων, ο MA συνήθως πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της SHRP (4-14 μεταγεννητική ημέρα) ενεργοποιώντας τον άξονα HPA σε μία περίοδο που, υπό φυσιολογικές συνθήκες, θα παρέμενε υπολειπόμενος. Πειραματόζωα που είχαν υποστεί σύντομο (3-15λεπτά) και επαναλαμβανόμενο αποχωρισμό εμφανίζουν μειωμένη συμπεριφορική και ενδοκρινική αντιδραστικότητα στο στρες, ως ενήλικες (Francis, Diorio, Liu, & Meaney, 1999; Levine, 2001; Liu et al., 1997). Για παράδειγμα, το βάρος των επινεφριδίων τους είναι μειωμένο 24 ώρες μετά από τη χορήγηση γλυκόζης (Levine, 2001). Η μητέρα αποτελεί τον κύριο μεσολαβητή της δράσης αυτής. Οι σύντομες περιόδους αποχωρισμού αυξάνουν την ενεργητική συμπεριφορά φροντίδας της μητέρας, η οποία με τη σειρά της μειώνει την ενεργοποίηση του άξονα HPA στα νεογνά (Meaney, 2001; Pryce & Feldon, 2003).

Αντιθέτως, σε παρατεταμένες περιόδους μητρικού αποχωρισμού (3-6 ώρες) τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Ορισμένες έρευνες υποστηρίζουν πως ο

παρατεταμένος μητρικός αποχωρισμός αυξάνει την απαντητικότητα των υποκειμένων στο στρες κατά την ενήλικη ζωή, ενώ άλλες υποδεικνύουν ακριβώς το αντίθετο (Biagini, Pich, Carani, Marrama, & Agnati, 1998; McCormick, Kehoe, Mallinson, Cecchi, & Frye, 2002; McIntosh, Anisman, & Merali, 1999). Παρά την ασυμφωνία που υπάρχει, έχει προταθεί πως ο μητρικός αποχωρισμός για παρατεταμένες περιόδους, στερεί στα νεογνά τη μητρική φροντίδα, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν αυξημένες αποκρίσεις στο στρες και το φόβο (Meaney, 2001).

Οι επαναλαμβανόμενες παρατεταμένες μητρικές στερήσεις οδηγούν σε απευαισθητοποίηση του συστήματος HPA. Πιο συγκεκριμένα, έπειτα από 8 ώρες MA τα νεογνά εμφανίζουν υψηλά επίπεδα CORT. Το φαινόμενο αυτό εξαφανίζεται εάν ο MA επαναληφθεί για περισσότερες από δύο φορές. (Daskalakis et al., 2011). Σε ό,τι αφορά την ACTH, τα επίπεδα της αυξάνονται κατά τα πρώτα 30 λεπτά της στέρησης, ωστόσο, έπειτα από 8 ώρες MA τα επίπεδα εμφανίζονται φυσιολογικά. Πιθανή εξήγηση για το φαινόμενο αυτό αποτελεί η αρνητική ανατροφοδότηση που ασκεί η CORT στην υπόφυση (van Oers, de Kloet, Li, & Levine, 1998; van Oers, de Kloet, Whelan, & Levine, 1998).

Παρά το γεγονός ότι τα επινεφρίδια απευαισθητοποιούνται άμεσα σε ομοτυπικά στρεσογόνα ερεθίσματα¹, ο MA αυξάνει την ευαισθησία των επινεφριδίων σε ετεροτυπικούς στρεσοπαράγοντες² (Okimoto et al., 2002). Έτσι, παρά την προσαρμογή του άξονα HPA στον καθημερινό και επαναλαμβανόμενο MA, τα νεογνά εμφανίζουν αυξημένη απελευθέρωση CORT παρουσία νέων, ετεροτυπικών στρεσογόνων ερεθισμάτων (Daskalakis, et al., 2011)

¹ ομοτυπικά στρεσογόνα ερεθίσματα: Ίδια και επαναλαμβανόμενα στρεσογόνα ερεθίσματα, π.χ. ο επαναλαμβανόμενος MA.

² ετεροτυπικοί στρεσοπαράγοντες: Νέοι στρεσογόνοι παράγοντες στους οποίους το υποκείμενο δεν έχει εκτεθεί προηγουμένως, π.χ. η έκθεση σε στρες περιορισμού.

Οι αλλαγές αυτές συνοδεύουν τα υποκείμενα σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων πραγματοποιούνται και παραμένουν δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Κάποιες έρευνες τονίζουν το ρόλο της στέρησης φαγητού στην αυξημένη ευαισθησία σε στρεσογόνα ερεθίσματα (Dallman et al., 1999), εμπλέκοντας με αυτόν τον τρόπο μεταβολικούς μηχανισμούς, ενώ άλλες υποστηρίζουν πως οι υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών (mineralocorticoid receptor: MR) συμβάλλουν στις δράσεις του MA (Enthoven, Oitzl, Koning, van der Mark, & de Kloet, 2008). Τέλος, η μειωμένη έκθεση σε αυξητικούς παράγοντες είναι πιθανό να εμπλέκεται στις αποκρίσεις αυτές (Kuhn & Schanberg, 1998; Uhde, 1994)

2.2.1.4. Η επίδραση του MA στον ιππόκαμπο

Ο σχηματισμός του ιπποκάμπου έχει χαρακτηριστεί ως μία περιοχή που εμπλέκεται στις επιδράσεις που έχουν οι τραυματικές εμπειρίες κατά την ανάπτυξη καθώς επίσης και στην παθολογία πολλών ψυχικών διαταραχών. Η εν λόγω περιοχή εμφανίζει μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές σε ασθενείς που πάσχουν από αγχώδεις διαταραχές ή διαταραχές της διάθεσης (Bremner, 2006). Είναι γνωστή η εμπλοκή του ιπποκάμπου σε συμπεριφορές φόβου και άγχους σε επίμυες (Pentkowski, Blanchard, Lever, Litvin, & Blanchard, 2006), σε διεργασίες εξαρτημένης εκμάθησης φόβου και απόσβεσης (Ji & Maren, 2007), και σε ρυθμιστικές-ανασταλτικές δράσεις στον άξονα HPA (McEwen, 2007), ενώ, τα αντικαταθλιπτικά φαίνεται να ασκούν τις δράσεις τους επάγοντας τη νευρογένεση στη δομή αυτή (Santarelli et al., 2003).

Ο MA ασκεί μία σειρά επιδράσεων στον ιππόκαμπο καθώς τα γλυκοκορτικοειδή και η εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH) δρουν άμεσα σε αυτόν όταν εκκριθούν σε μεγάλες ποσότητες (Chen et al., 2004), ενώ η νευρογένεση στην περιοχή αυτή εμφανίζεται μειωμένη έπειτα από MA (Mirescu, Peters, & Gould, 2004).

2.2.1.4.1. MA και συναπτική ανάπτυξη του ιπποκάμπου

Ενώ σε κακοποιημένα παιδιά ο όγκος του ιπποκάμπου παρουσιάζεται φυσιολογικός (Carrion et al., 2001), σε ενήλικες με ιστορικό παιδικής κακοποίησης, εμφανίζεται σημαντικά μικρότερος (Vythilingam et al., 2002). Αντίστοιχα ευρήματα

εντοπίζονται και σε επίμυες έπειτα από MA. Παρ' όλο που τα επίπεδα της συναπτοφυσίνης παρατηρούνται φυσιολογικά κατά τις ημέρες 25 και 40 μετά τη γέννηση, την 60^η ημέρα είναι 34-36% μειωμένα στις περιοχές CA1 και CA3, ενώ παραμένουν 24-26% μειωμένα την 100^η ημέρα (Andersen & Teicher, 2004), ενισχύοντας της άποψη πως ο MA προκαλεί μείωση στο ρυθμό συναπτικής ανάπτυξης του ιπποκάμπου.

Σε συνδυασμό με τα προηγούμενα, κατά την ενήλικη ζωή πειραματοζώων που είχαν υποστεί MA, τα επίπεδα του νευροτροφικού παράγοντα BDNF και των υπομονάδων του υποδοχέα NMDA, NR-2A και NR-2B εμφανίστηκαν μειωμένα (Roceri, Hendriks, Racagni, Ellenbroek, & Riva, 2002). Ο BDNF ασκεί προστατευτική δράση στη συναπτική μεταβίβαση και πλαστικότητα στην περιοχή του ιπποκάμπου, ενώ συμβάλλει στην σχετιζόμενη με τις διεργασίες μνήμης και μάθησης μακρόχρονη ενδυνάμωση (Long term potentiation: LTP) που παρατηρείται σε νευρώνες του ιπποκάμπου (Linnarsson, Bjorklund, & Ernfors, 1997). Οι NMDA υποδοχείς μεσολαβούν για τις δράσεις του BDNF στη συναπτική πλαστικότητα, ενώ φυσιολογικά, ο αριθμός τους αυξάνεται κατά την ενήλικη ζωή (Liu, Diorio, Day, Francis, & Meaney, 2000; Song et al., 1998).

2.2.1.4.2. MA και νευρογένεση στον ιππόκαμπο

Ο μεγάλος αριθμός υποδοχέων για τα γλυκοκορτικοειδή (Glycocorticoid receptor: GR) και των MR εμπλέκουν τον ιππόκαμπο στη ρύθμιση του άξονα HPA. (Mitchell, Iny, & Meaney, 1990). Σε περιπτώσεις μητρικού αποχωρισμού, ο αριθμός των υποδοχέων αυτών μειώνεται ως απόκριση στα αυξημένα επίπεδα CORT, υποδεικνύοντας ελλειμματική ρύθμιση του άξονα HPA (Meaney et al., 2000). Η νευρογένεση στην περιοχή του ιπποκάμπου πραγματοποιείται από την κύηση έως και την ενήλικη ζωή και εμφανίζεται κατά κύριο λόγο στη χώρα της οδοντωτής έλικας (DG) (Paizanis, Kelai, Renoir, Hamon, & Lanfumey, 2007). Στα τρωκτικά, η DG αναπτύσσεται κατά την πρώτη μεταγεννητική εβδομάδα ζωής, καθιστώντας την υποπεριοχή αυτή ευάλωτη στις επιδράσεις του στρες (Lajud, Roque, Cajero, Gutierrez-Ospina, & Torner, 2012). Πιο συγκεκριμένα, περίπου το 85% του πληθυσμού των κοκκιωδών κυττάρων της DG δημιουργείται κατά τη διάρκεια της SHRP.

Ένας και μόνο MA για 24 ώρες κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας ζωής, είναι αρκετός για να μειώσει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και να αυξήσει

τον κυτταρικό θάνατο στην περιοχή του υποκάμπου (Zhang et al., 2002). Η γέννηση νέων νευρώνων εμφανίζεται μειωμένη σε νεογνά κατά τη διάρκεια επαναλαμβανόμενου και παρατεταμένου μητρικού αποχωρισμού (Lajud, et al., 2012). Το φαινόμενο αυτό διατηρείται και στην ενήλικη ζωή των πειραματοζώων όπου ο αριθμός των ανώριμων νευρώνων είναι μειωμένος, ενώ των ώριμων παρουσιάζεται φυσιολογικός (Mirescu, et al., 2004), χωρίς να παρατηρούνται αλλαγές στην κυτταρική διαφοροποίηση και επιβίωση (Hulshof et al., 2011). Η καταστολή της νευρογένεσης πραγματοποιείται απουσία υψηλών επιπέδων CORT υποδηλώνοντας πως για το φαινόμενο αυτό δεν ευθύνεται η δυσλειτουργία του άξονα HPA (Mirescu, et al., 2004).

2.2.1.5. MA και μετανάστευση νευρώνων κατά την ανάπτυξη

Μία από τις λίγες περιοχές του ενήλικου ΚΝΣ των θηλαστικών η οποία είναι ικανή για κυτταρικό πολλαπλασιασμό είναι η υποκοιλιακή ζώνη (Subventricular zone: SVZ), η οποία εντοπίζεται στα όρια των πλάγιων κοιλιών. Προγονικά κύτταρα νευρώνων αυτής της περιοχής μεταναστεύουν μέσω ενός δικτύου οδών κατά μήκος του τοιχώματος της πλάγιας κοιλίας και στη συνέχεια συγκλίνουν στην κεφαλική μεταναστευτική οδό (rostral migratory stream: RMS) καταλήγοντας στους οσφρητικούς βολβούς (olfactory bulb: OB) (Doetsch & Alvarez-Buylla, 1996). Κατά τη διάρκεια της μετανάστευσης, πολλά από τα προγονικά κύτταρα υπόκεινται σε διεργασίες μίτωσης (Luskin & Boone, 1994) και απόπτωσης (Brunjes & Armstrong, 1996). Στην περιοχή των OB τα νέα αυτά κύτταρα εγκαταλείπουν την RMS, διαφοροποιούνται και ενσωματώνονται στο νευρωνικό δίκτυο της περιοχής (Carleton, Petreanu, Lansford, Alvarez-Buylla, & Lledo, 2003).

Παρ' όλο που η νευρογένεση σε αυτή την περιοχή πραγματοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, ο ρυθμός κυτταρικού πολλαπλασιασμού καθώς και η τύχη των νεογέννητων νευρώνων επηρεάζεται από εξωγενείς παράγοντες. Η πρόιμη μεταγεννητική περίοδος θεωρείται κρίσιμη για την ανάπτυξη του εγκεφάλου (Lievajova, Blasko, Martoncikova, Cigankova, & Racekova, 2011). Ο MA επηρεάζει τη δομική και λειτουργική ανάπτυξη του εγκεφάλου ενώ επάγει αλλαγές και στη νευρογένεση (Lemaire, Lamarque, Le Moal, Piazza, & Abrous, 2006). Σε μορφολογικό επίπεδο, ο MA καθυστερεί την ανάπτυξη της RMS. Πιο συγκεκριμένα, η RMS επίμυων που υπέστησαν MA κατά τη μεταγεννητική ημέρα 7 εμφανίζει πάχος αντίστοιχο με αυτό που εντοπίζεται στην ομάδα ελέγχου τη μεταγεννητική ημέρα 3

(Lievajona, et al., 2011). Επιπλέον, σε νεογέννητους επίμυες η οσφρητική κοιλία (olfactory ventricle) εξαφανίζεται πριν τη μεταγεννητική ημέρα 3 (Martoncikova, Racekova, & Orendacova, 2006), ενώ σε υποκείμενα που υπέστησαν MA διατηρείται και κατά την μεταγεννητική ημέρα 7 (Lievajona, et al., 2011). Τέλος, ο MA μειώνει σημαντικά τον ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού στην RMS (Lievajona, et al., 2011).

2.2.1.6. MA και νευροδιαβιβαστές

Στην προσπάθεια κατανόησης των υποκείμενων μηχανισμών που μεσολαβούν για τις δράσεις του MA, πολλοί ερευνητές εστιάζουν το ενδιαφέρον τους στις διαφορές που παρατηρούνται στα νευροδιαβιβαστικά συστήματα κατά την ενήλικη ζωή.

2.2.1.6.1. MA και ντοπαμίνη (DA)

Μελετώντας διάφορες ντοπαμινεργικές παραμέτρους, στην επιστημονική βιβλιογραφία καταγράφεται μειωμένο mRNA του D3 υποδοχέα της DA, στην περιοχή του επικλινούς πυρήνα, τόσο σε πειραματόζωα που έχουν υποστεί σύντομο MA (MA15) όσο και παρατεταμένο (180λεπτά: MA180), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Brake, Zhang, Diorio, Meaney, & Gratton, 2004). Ομοίως, τα επίπεδα του μεταφορέα της DA, DAT, στην περιοχή αυτή εμφανίζονται μειωμένα σε πειραματόζωα που είχαν υποστεί MA180 συγκριτικά με τα πειραματόζωα που είχαν υποστεί MA15 και την ομάδα ελέγχου (Meaney, Brake, & Gratton, 2002). Σε συμφωνία με τα παραπάνω, μία μελέτη με *in vivo* εγκεφαλική μικροδιαπίδυση βρήκε αυξημένη απελευθέρωση της DA σε πειραματόζωα που είχαν υποστεί MA (Hall, Wilkinson, Humby, & Robbins, 1999). Τέλος, οι D1 και D2 υποδοχείς είναι αυξημένοι στα πειραματόζωα που έχουν υποστεί MA15 σε σχέση με τα πειραματόζωα που έχουν υποστεί MA360, υπογραμμίζοντας τις αντίθετες επιδράσεις του σύντομου και του παρατεταμένου MA (Moffett et al., 2007)

2.2.1.6.2. MA και σεροτονίνη (5-HT)

Πολλά ερευνητικά ευρήματα εμπλέκουν τη δυσλειτουργία του σεροτονινεργικού συστήματος σε μία ποικιλία ψυχικών διαταραχών,

συμπεριλαμβανομένης και της μείζονος κατάθλιψης (Bhagwagar, Whale, & Cowen, 2002). Οι πυρήνες της ραφής εμφανίζουν αυξημένο αριθμό υποδοχέων για τη CRH, η ενεργοποίηση των οποίων μειώνει τον ρυθμό εκपुरσοκρότησης των σεροτονινεργικών νευρώνων (Kirby, Rice, & Valentino, 2000; Ladd, Owens, & Nemeroff, 1996). Κατά την ενήλικη ζωή, υποκείμενα που έχουν υποστεί MA εμφανίζουν απευαισθητοποίηση των 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχέων και κατ' επέκταση μειωμένη αναστολή της απελευθέρωσης της σεροτονίνης (Gartside, Johnson, Leitch, Troakes, & Ingram, 2003), αυξημένο mRNA για τους 5-HT_{1B} υποδοχείς στην περιοχή του κοιλιακού πυρήνα της ραφής (Neumaier, Edwards, & Plotsky, 2002) και επαγόμενη από τη 5-HT υπερπόλωση των πυραμιδικών νευρώνων της CA1 περιοχής του ιπποκάμπου (van Riel, van Gemert, Meijer, & Joels, 2004). Τέλος, η μείωση του αριθμού των GR στην περιοχή του ιπποκάμπου έχει υποστηριχθεί πως μεσολαβείται από τη σεροτονινεργική δραστηριότητα (Meaney, et al., 2000)

2.2.1.6.3. MA και γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)

Πολλές περιοχές που εμπλέκονται στον έλεγχο της αγχώδους αντίδρασης στέλνουν ανασταλτικές GABAεργικές προβολές σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Οι κεντρικοί υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών (CBZ) αποτελούν ένα τμήμα του GABA_A υποδοχέα. Σε υποκείμενα που έχουν υποστεί MA η πυκνότητα των GABA_A υποδοχέων και οι θέσεις πρόσδεσης των CBZ παρουσιάζονται μειωμένες σε περιοχές όπως ο υπομέλανας τόπος, οι πυρήνες της αμυγδαλής και ο μετωπιαίος φλοιός (Caldji, Francis, Sharma, Plotsky, & Meaney, 2000). Η μειωμένη αναστολή που υπάρχει σε αυτές τις περιοχές πιθανώς εμπλέκεται στην αυξημένη απόκριση στο στρες των πειραματοζώων που έχουν υποστεί MA.

2.2.1.6.4. MA και νορεπινεφρίνη (NE)

Η NE αποτελεί τον κύριο διαμεσολαβητή για την απελευθέρωση CRH στην περιοχή του υποθαλάμου. Σε υποκείμενα που έχουν υποστεί MA, τα βασικά επίπεδα της NE παρατηρούνται αυξημένα στην περιοχή του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου, (Liu, Caldji, Sharma, Plotsky, & Meaney, 2000) οδηγώντας σε μία συνεπαγόμενη απελευθέρωση της CRH. Αντιθέτως, η απελευθέρωση της NE σε περιοχές του μεταχιακού συστήματος, όπως ο ιππόκαμπος και ο προμετωπιαίος φλοιός είναι κάτω του φυσιολογικού, έπειτα από έκθεση σε ένα στρεσογόνο

ερέθισμα, υποδηλώνοντας δυσλειτουργική απόκριση στο στρες (Daniels, Pietersen, Carstens, & Stein, 2004).

2.2.1.6.5. MA και ακετυλοχολίνη (Ach)

Οι νευρώνες του διαφράγματος αποτελούν την κύρια πηγή εισόδου χολινεργικής εννεύρωσης στον ιππόκαμπο, ενώ οι νευρώνες του βασικού πυρήνα του Meynert στέλνουν χολινεργικές προβολές στο φλοιό. Οι χολινεργικοί νευρώνες του ιπποκάμπου εμφανίζονται ιδιαίτερα επιρρεπείς στις δράσεις των γλυκοκορτικοειδών. Για παράδειγμα, η παρατεταμένη έκθεση τους σε γλυκοκορτικοειδή είναι δυνητικά καταστροφική καθώς αυξάνει την ευαλωτότητα τους σε τοξικές προσβολές (Abraham, Harkany, Horvath, & Luiten, 2001). Παρ' όλο που ένας σύντομος και επαναλαμβανόμενος αποχωρισμός έχει θετική δράση στους χολινεργικούς νευρώνες του τελικού εγκεφάλου, αυξάνοντας τη χολινεργική διαβίβαση (Pondiki, Stamatakis, Fragkouli, Philippidis, & Stylianopoulou, 2006), σε περιπτώσεις παρατεταμένου MA, η έκφραση των χολινεργικών δεικτών δεν εμφανίζει κάποια διαφορά. Αντιθέτως, στην περίπτωση αυτή, οι χολινεργικοί νευρώνες καθίστανται πιο ευάλωτοι σε βλάβες, όπως για παράδειγμα στη δράση διαφόρων τοξινών και στη νευροεκφύλιση (Aisa et al., 2009).

2.2.1.7. MA και κατάχρηση ουσιών

Ανάμεσα στις διαταραχές που εμφανίζονται στην ενήλικη ζωή κακοποιημένων παιδιών είναι και η χρήση- ή κατάχρηση- εξαρτησιογόνων ουσιών. Παρόμοιες συμπεριφορές εμφανίζονται και σε πειραματόζωα έπειτα από MA (Moffett, et al., 2007). Παρά τις διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις στις μελέτες που χρησιμοποιούν ως πρότυπο το MA, έχουν προκύψει ενδιαφέροντα αποτελέσματα.

2.2.1.7.1. Ο MA και η λήψη αιθυλικής αλκοόλης

Μελέτες με το πρότυπο της αυτό-χορήγησης έδειξαν πως σε συγκέντρωση 8% αιθανόλης, τα πειραματόζωα που υπέστησαν MA15 αυτοχορήγησαν παρόμοιες ποσότητες με την ομάδα ελέγχου (Huot, Thirivikraman, Meaney, & Plotsky, 2001), ενώ τα πειραματόζωα που υπέστησαν MA180 και MA360 εμφάνισαν μεγαλύτερη

λήψη αιθυλικής αλκοόλης (Pioj, et al., 2003). Συνεπώς, τα πειραματόζωα που υπέστησαν MA15 εμφανίζουν μικρότερη ευαλωτότητα στην αιθυλική αλκοόλη σε σχέση με τα πειραματόζωα που υπέστησαν MA180 και MA360. Αυτή η δράση εξηγείται, εν μέρει τουλάχιστον, από τα αυξημένα επίπεδα των GABA_A υποδοχέων στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής στα MA15 (Foster et al., 2004).

2.2.1.7.2. MA και κοκαΐνη

Ο MA τροποποιεί την επαγόμενη από την κοκαΐνη κινητική δραστηριότητα τόσο σε μύες όσο και σε επίμυες (Brake, et al., 2004; Kikusui, Faccidomo, & Miczek, 2005). Επιπλέον, ο MA επηρεάζει την ικανότητα της κοκαΐνης να επάγει συμπεριφορική ευαισθητοποίηση ανεξάρτητα από τη διάρκεια του προτύπου που χρησιμοποιείται. Πιο συγκεκριμένα, τα πειραματόζωα που υπέστησαν MA15 και MA180 εμφανίζουν σημαντικά μικρότερη ευαισθητοποίηση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Li, Robinson, & Bhatnagar, 2003).

Σε μελέτες αυτό-χορήγησης της κοκαΐνης, τα πειραματόζωα που υπέστησαν MA180 χρειάστηκαν μικρότερη δόση για να επέλθει η εκμάθηση της αυτοχορήγησης και έλαβαν συνολικά μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου, σε αντίθεση με τα πειραματόζωα που υπέστησαν MA15 τα οποία αυτοχορήγησαν μικρότερη ποσότητα ακόμη και σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Koob, Sanna, & Bloom, 1998). Μία πιθανή εξήγηση για το γεγονός αυτό αποτελούν τα υψηλά επίπεδα D2 υποδοχέων στην περιοχή του επικλινούς πυρήνα που εντοπίζεται στα MA15. Όπως έχει βρεθεί, ο αριθμός των D2 υποδοχέων συσχετίζεται αρνητικά με την ευαλωτότητα στη χρήση ψυχοδιεγερτικών (Nader & Czoty, 2005; C. R. Pryce & Feldon, 2003).

2.3. Σύγκριση των επαγόμενων από το MA νευροβιολογικών και συμπεριφορικών αλλαγών με τη νευροβιολογία αγχωδών διαταραχών και διαταραχών της διάθεσης.

2.3.1. Νευροβιολογικές αλλαγές

Τα προκλινικά δεδομένα για το MA μαρτυρούν την επαγωγή μόνιμων αλλαγών σε περιοχές του εγκεφάλου που θεωρούνται ζωτικές για την έκφραση του άγχους και του συναισθήματος, και παρουσιάζουν αξιοσημείωτες ομοιότητες με τις

νευροβιολογικές αλλαγές που παρατηρούνται σε ενήλικους ασθενείς με κατάθλιψη ή αγχώδεις διαταραχές.

Ασθενείς με κατάθλιψη, PTSD και ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή (obsessive-compulsive disorder: OCD) εμφανίζουν υψηλά επίπεδα CRH στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Baker et al., 1999; Heim & Nemeroff, 1999; Wong et al., 2000). Αυξημένα επίπεδα CRH έχουν βρεθεί και στον υποθάλαμο καταθλιπτικών ασθενών σε μεταθανάτιες μελέτες (Raadsheer, Hoogendijk, Stam, Tilders, & Swaab, 1994; Raadsheer et al., 1995). Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα αυξημένα επίπεδα CRH σε μεσομεταιχμιακές περιοχές του εγκεφάλου των υποκειμένων που έχουν υποστεί MA. Η έγχυση CRH στον εγκέφαλο ασθενών με κατάθλιψη, PTSD και κρίσεων πανικού οδηγεί σε μειωμένη απόκριση της ACTH, ως αποτέλεσμα του μειωμένου αριθμού υποδοχέων στην περιοχή της υπόφυσης, όπως συμβαίνει και στα πειραματόζωα που έχουν υποστεί MA (Heim & Nemeroff, 2001).

Σε ό,τι αφορά το νοραδρενεργικό σύστημα, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με κατάθλιψη παρουσιάζονται αυξημένα επίπεδα NE (Wong, et al., 2000). Φαρμακολογικές μελέτες και μελέτες μέτρησης των κατεχολαμινών στην περιφέρεια υποστηρίζουν την αυξημένη νοραδρενεργική δραστηριότητα και σε διάφορες αγχώδεις διαταραχές όπως η PTSD και οι κρίσεις πανικού (Coplan et al., 1996). Ενδείξεις σεροτονινεργικής δυσλειτουργίας έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις μείζονος κατάθλιψης, PTSD, OCD και κοινωνικής φοβίας (Hollander et al., 1998; Newport & Nemeroff, 2000; Owens & Nemeroff, 1994; D. J. Stein et al., 1999). Όσον αφορά τα GABAεργικά συστήματα, έρευνες λειτουργικής νευροαπεικόνισης αποκαλύπτουν μειωμένη φλοιϊκή συγκέντρωση GABA σε καταθλιπτικούς ασθενείς, ενώ, μειωμένος αριθμός υποδοχέων CBZ στην περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού έχει βρεθεί σε περιπτώσεις ασθενών με PTSD ή με κρίσεις πανικού (Bremner, Innis, et al., 2000; Sanacora et al., 1999). Τα ευρήματα αυτά είναι όμοια με τις νευροχημικές αλλαγές που παρατηρούνται σε πειραματόζωα που έχουν υποστεί MA.

Νευροαπεικονιστικές μελέτες έχουν προτείνει μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές σε διάφορες δομές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ρύθμιση της αντίδρασης στο στρες σε περιπτώσεις κατάθλιψης και αγχωδών διαταραχών. Στη ρύθμιση αυτή κυρίαρχο ρόλο παίζει ο ιππόκαμπος, ο όγκος του οποίου αναφέρεται μειωμένος σε ενήλικες με κατάθλιψη και PTSD (Bremner, Narayan, et al., 2000; Sheline, 1996). Ο μειωμένος όγκος του ιπποκάμπου είναι πιθανό να αποτελεί το αποτέλεσμα της μακρόχρονης έκθεσης σε υψηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών

οδηγώντας σε κυτταρική ατροφία και μειωμένη νευρογένεση (Duman & Charney, 1999). Μειωμένη νευρογένεση στον ιππόκαμπο παρατηρείται και έπειτα από έκθεση των πειραματοζώων στο πρότυπο του MA.

Παρ' όλο που οι μακρόχρονες επιδράσεις του MA αντικατοπτρίζουν σε σημαντικό βαθμό αλλαγές όμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε συναισθηματικές και αγχώδεις διαταραχές σε ενήλικους ασθενείς, το πρότυπο αυτό εμφανίζεται λιγότερο αποτελεσματικό στη μελέτη της νευροβιολογίας παιδιών ή εφήβων με συναισθηματικές διαταραχές. Η παθοφυσιολογία της κατάθλιψης διαφέρει ανάλογα με το αναπτυξιακό στάδιο στο οποίο παρατηρείται (Martin & Cohen, 2000). Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν ευρήματα για διαταραγμένη απελευθέρωση CRH ή σεροτονίνης σε καταθλιπτικά παιδιά με ιστορικό κακοποίησης αλλά όχι σε καταθλιπτικά παιδιά χωρίς ιστορικό κακοποίησης (Kaufman et al., 1997; Kaufman et al., 1998). Συνεπώς, το πρότυπο του MA εμφανίζεται αποτελεσματικό για την κατανόηση του συγκεκριμένου υποτύπου της κατάθλιψης που σχετίζεται με τις πρώιμες τραυματικές εμπειρίες.

2.3.2. Συμπεριφορικές αλλαγές

Σε συμφωνία με τα νευροβιολογικά ευρήματα, τα πειραματόζωα που υπέστησαν MA εμφανίζουν καταθλιπτικό-μορφή συμπεριφορά και συμπεριφορά όμοια με την αγχώδη, κατά την ενήλικη ζωή. Πιο συγκεκριμένα, σε δοκιμασίες εξαναγκασμένης κολύμβησης, τα πειραματόζωα αυτά παρουσιάζουν αυξημένη παθητική συμπεριφορά (ακινησία) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου έπειτα από έκθεση σε ένα στρεσογόνο ερέθισμα (περιορισμός) (Marais, van Rensburg, van Zyl, Stein, & Daniels, 2008). Στο παράδειγμα μέτρησης της κατανάλωσης σουκρόζης, τα υποκείμενα του MA εμφανίζουν σημαντικά μειωμένη λήψη, επιδεικνύοντας ένα επιπλέον χαρακτηριστικό της κατάθλιψης, την ανηδονία (Oines, Murison, Mrdalj, Gronli, & Milde, 2012).

Σε πρότυπα μέτρησης της αγχώδους συμπεριφοράς όπως αυτό του υπερυψωμένου λαβυρίνθου, τα πειραματόζωα που υπέστησαν MA μένουν σημαντικά περισσότερο χρόνο στους κλειστούς βραχίονες του λαβυρίνθου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και έχουν μικρότερο αριθμό εισόδων στους ανοιχτούς βραχίονες (Troakes & Ingram, 2009). Στο ανοιχτό πεδίο, τα υποκείμενα αυτά εμφανίζουν αυξημένη συμπεριφορά αυτοπεριποίησης όπως και λανθάνοντα χρόνο έναρξης της

εξερευνητικής συμπεριφοράς του πεδίου (Niwa, Matsumoto, Mouri, Ozaki, & Nabeshima, 2011), επιδεικνύοντας συμπεριφορά όμοια με την αγχώδη.

Τέλος, στα υποκείμενα αυτά παρουσιάζονται και γνωστικά ελλείμματα κατά την ενήλικη ζωή όπως φαίνεται από τη δοκιμασία του λαβυρίνθου Y, καθώς και από το μειωμένο χρόνο εξερεύνησης νέων αντικειμένων στη δοκιμασία αναγνώρισης αντικειμένου (Niwa, et al., 2011)

2.4. Είναι οι νευροβιολογικές επιδράσεις του MA αναστρέψιμες;

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, ερευνητικά δεδομένα από προκλινικές και κλινικές μελέτες προτείνουν πως τα υψηλά επίπεδα στρες κατά την πρώιμη ζωή οδηγούν στην επίμονη ευαισθητοποίηση των κυκλωμάτων της CRH δημιουργώντας έναν ευάλωτο φαινότυπο με αυξημένη ευαλωτότητα στο στρες, την κατάθλιψη και τις αγχώδεις διαταραχές. Φαρμακολογικοί παράγοντες που έχουν ως στόχο τα συστήματα της CRH έχουν τη δυνατότητα να αναστρέφουν τις νευροβιολογικές επιδράσεις του πρώιμου στρες και πιθανώς να συμβάλλουν στην πρόληψη της εκδήλωσης ψυχικών διαταραχών κατά την ενήλικη ζωή. (Heim & Nemeroff, 2001).

Διαφορετικοί τύποι αντικαταθλιπτικών μειώνουν τα επίπεδα της CRH ή τη δραστηριότητα του άξονα HPA σε τρωκτικά και πρωτεύοντα θηλαστικά. Η μείωση της δραστηριότητας ενός ή περισσότερων νευρωνικών συστημάτων της CRH αποτελεί τον κοινό μηχανισμό δράσης των περισσότερων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και σχετίζεται άμεσα με τη θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα (Brady, Gold, Herkenham, Lynn, & Whitfield, 1992; Michelson et al., 1997).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), πέρα από τη γνωστή δράση που ασκούν στο σεροτονινεργικό σύστημα δρουν ανασταλτικά και στον άξονα HPA μειώνοντας τα επίπεδα της CRH. Οι SSRIs έχουν βρεθεί αποτελεσματικοί στη θεραπεία των ψυχικών διαταραχών που σχετίζονται με το πρώιμο στρες, όπως η κατάθλιψη και η PTSD (Hidalgo & Davidson, 2000). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως τα παιδιά με ιστορικό παιδικής κακοποίησης που εμφανίζουν PTSD, ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία με SSRIs συγκριτικά με βετεράνους που πάσχουν από PTSD (van der Kolk et al., 1994).

Μια άλλη κατηγορία αντικαταθλιπτικών, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά έχει βρεθεί πως αναστρέφουν την υπερδραστηριότητα του άξονα HPA στο στρες σε

ενήλικα πρωτεύοντα που είχαν εκτεθεί σε MA (Suomi, 1991). Ενώ, εξίσου αποτελεσματική δράση στη μείωση του CRH έχουν οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης 5-HT/NE και οι βενζοδιαζεπίνες (Heim & Nemeroff, 2001; Skelton, Nemeroff, Knight, & Owens, 2000).

Πιο πρόσφατες μελέτες στοχεύουν στην αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στην πρόληψη και την αναστροφή των επιδράσεων του πρώιμου στρες κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, και πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων που υποδηλώνουν κάποια ψυχική διαταραχή (Shalev et al., 2012; Sones, Thorp, & Raskind, 2011). Επιπλέον, οι ανταγωνιστές της CRH αποτελούν νέο θεραπευτικό στόχο για τη θεραπεία της κατάθλιψης και την πρόκληση αγχώδους, ενώ θα μπορούσαν να συμβάλλουν και στην πρόληψη της εκδήλωσης των διαταραχών αυτών (Hemley, McCluskey, & Keller, 2007).

Η σημασία του περιβάλλοντος στη ρύθμιση του εγκεφάλου, της συμπεριφοράς και της φυσιολογία του οργανισμού είναι ευρέως αποδεκτή από βιολογικές, κοινωνικές και ιατρικές επιστήμες (C. Pryce, Mohammed, & Feldon, 2002). Η παρουσία θετικών περιβαλλοντικών ερεθισμάτων έχει βρεθεί πως μειώνει την επιθετικότητα, το φόβο και το στρες (Pin & Richter-Levin, 2009), βελτιώνει τη λειτουργία του εγκεφάλου και κατ' επέκταση τις διεργασίες μνήμης και μάθησης (Kempermann, Kuhn, & Gage, 1997). Συνεπώς, η αντιστάθμιση των αρνητικών πρώιμων εμπειριών με την παρουσία θετικών περιβαλλοντικών ερεθισμάτων θα μπορούσε να αποτελέσει μία θεραπευτική, μη φαρμακευτική προσέγγιση για την πρόληψη αγχωδών διαταραχών και διαταραχών της διάθεσης.

2.5. Η χρόνια σωματική άσκηση και οι επιδράσεις της

Ανάμεσα στα περιβαλλοντικά ερεθίσματα που θεωρούνται θετικά για την ανάπτυξη του ατόμου συμπεριλαμβάνεται και η σωματική άσκηση, οι ευεργετικές ιδιότητες της οποίας έχουν επιβεβαιωθεί από πολλαπλές μελέτες. Οι θετικές επιδράσεις της επεκτείνονται πολύ πέρα από τον έλεγχο και την διατήρηση του βάρους. Δρα σε μία πληθώρα περιοχών του εγκεφάλου επάγοντας αντικαταθλιπτικές και αγχολυτικές δράσεις, ενώ ταυτόχρονα, θεωρείται πιο αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου υποτροπής σε καταθλιπτικά επεισόδια, σε σχέση με τις φαρμακολογικές θεραπείες (Bjornebekk, Mathe, & Brene, 2006; Stranahan, Lee, & Mattson, 2008).

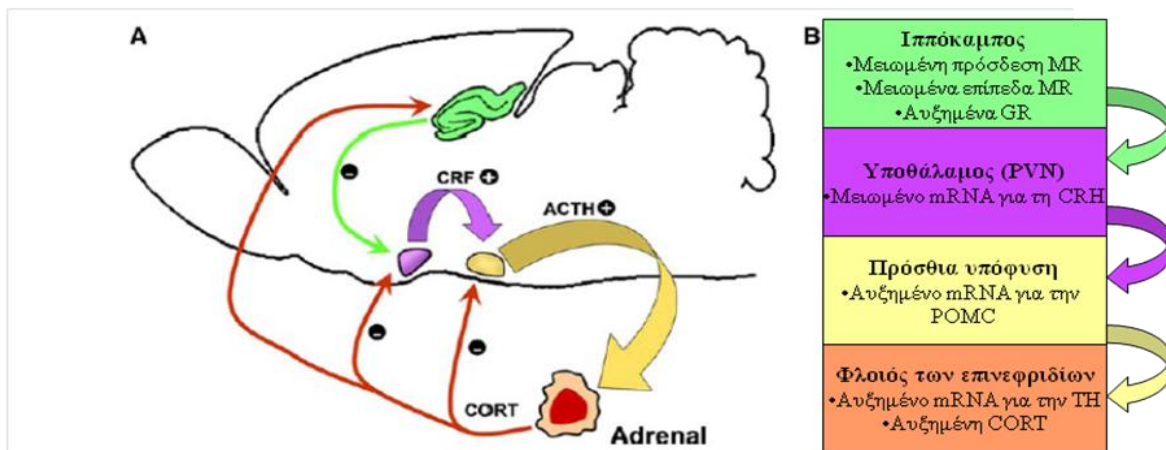
2.5.1. Άσκηση στις ρόδες και HPA

Το στρες κατέχει έναν κρίσιμο ρόλο στη φυσιολογία του οργανισμού. Ο ρόλος αυτός μπορεί να αξιολογηθεί υπό το πρίσμα των επιδράσεων που έχει στο άτομο, ή με βάση τα ενδογενή χαρακτηριστικά του στρεσογόνου ερεθίσματος αυτού καθεαυτού. Στα ενδογενή χαρακτηριστικά τα οποία επηρεάζουν την αντίδραση στο στρες περιλαμβάνονται η *προβλεψιμότητα* και η *ελεγχιμότητα*. Ένα στρεσογόνο ερέθισμα χαρακτηρίζεται ως ελέγξιμο όταν το υποκείμενο έχει τη δυνατότητα, μέσω συγκεκριμένων συμπεριφορών, να αρχίσει ή να τερματίσει το ερέθισμα αυτό. Όμοια, ένα στρεσογόνο ερέθισμα χαρακτηρίζεται ως προβλέψιμο όταν συμβαίνει σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα ή σχετίζεται με την παρουσία ορισμένων περιβαλλοντικών ερεθισμάτων (Stranahan, et al., 2008).

Ένα παράδειγμα προβλέψιμου και ελέγξιμου στρεσογόνου ερεθίσματος είναι και η άσκηση των πειραματοζώων σε ρόδες (wheel running: WR). Όταν παρουσιαστεί μία ρόδα στο κλουβί τρωκτικών, το τρέξιμο σε αυτήν είναι μία συμπεριφορά που θα παρουσιαστεί αυθόρμητα από τα πειραματόζωα (Refinetti, 2007). Η συνολική άσκηση που θα πραγματοποιηθεί στις ρόδες εξαρτάται από το είδος, τον γονότυπο, το φύλο και την ηλικία του πειραματοζώου (Lightfoot, Turner, Daves, Vordermark, & Kleeberger, 2004; Valentinuzzi, Scarbrough, Takahashi, & Turek, 1997). Οι επίμυες μπορούν να μάθουν να πιέζουν έναν μοχλό για να έχουν πρόσβαση σε ρόδα, υποδηλώνοντας πως το WR έχει ενισχυτικές ιδιότητες (Iversen, 1993). Συνεπώς, σε αντίθεση με άλλα στρεσογόνα ερεθίσματα, το WR αποτελεί μία ενισχυτική και εθελοντική μορφή στρες για τα τρωκτικά.

Το WR, όπως όλοι οι άλλοι στρεσοπαράγοντες, ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα οδηγώντας στην απελευθέρωση επινεφρίνης, και τον άξονα HPA οδηγώντας στην απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών ως απόκριση στην αυξημένη ανάγκη του οργανισμού για ενέργεια. Συνεπώς, το WR οδηγεί στην ενεργοποίηση συστημάτων που σχετίζονται με την αντίδραση *μάχης ή φυγής* (Droste, Chandramohan, Hill, Linthorst, & Reul, 2007; Fediuc, Campbell, & Riddell, 2006). Το ερώτημα που προκύπτει αφορά το πώς ο εγκέφαλος μπορεί να διαφοροποιήσει την ενεργοποίηση των συστημάτων αυτών ως απόκριση σε ένα ελεγχόμενο και εθελοντικό στρεσογόνο ερέθισμα, από μία άλλη εξαναγκασμένη μορφή στρες.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η παρουσία ενός εσωτερικού ή εξωτερικού ερεθίσματος, το οποίο αναγνωρίζεται ως απειλητικό από ανώτερες γνωστικές περιοχές του εγκεφάλου, ενεργοποιεί τον άξονα HPA. Οι περιοχές που αναγνωρίζουν την απειλή, στις οποίες περιλαμβάνονται η αμυγδαλή, ο προμετωπιαίος φλοιός και ο ιππόκαμπος, στέλνουν προβολές στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου οδηγώντας στην απελευθέρωση CRH, που στη συνέχεια δρα στην υπόφυση και προκαλεί την έκκριση της ACTH. Η ACTH δρα στο φλοιό των επινεφριδίων και προκαλεί την απελευθέρωση των γλυκοκορτικοειδών (CORT) πυροδοτώντας ταυτόχρονα και ένα σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης στο οποίο κάθε επίπεδο ασκεί τη δική του ανάδραση (Εικόνα 2Α).



Εικόνα 2: Η σωματική άσκηση έχει διαφορετικές επιδράσεις στο κάθε επίπεδο του άξονα HPA. **(Α)** Σχηματική αναπαράσταση του άξονα HPA σε τρωκτικά. Ο παρακοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου (PVN-μωβ) αλληλοσυσχετίζει πληροφορίες από φλοιϊκές και υποφλοιϊκές περιοχές και στη συνέχεια ενεργοποιεί τον άξονα HPA μέσω της απελευθέρωσης της CRH. Η CRH δρα στην υπόφυση (κίτρινο) όπου επάγει την απελευθέρωση της ACTH. Η ACTH απελευθερώνεται στην αιματική κυκλοφορία επάγοντας τη σύνθεση και την απελευθέρωση της CORT από τον φλοιό των επινεφριδίων. Η CORT ασκεί αρνητική ανατροφοδότηση στην απελευθέρωση της CRH και ACTH. Επιπλέον, η CORT δρα στην περιοχή του ιπποκάμπου (πράσινο) ενεργοποιώντας νευρώνες που προβάλλουν στον PVN (πράσινο βέλος) και οι οποίοι προάγουν τη

διακοπή της δραστηριότητας του HPA. **(Β)** Στον ιππόκαμπο, το WR μειώνει την έκφραση και την πρόσδεση στους MR σε μύες, ενώ αυξάνει τα επίπεδα των GR σε επίμυες. Στο επίπεδο του PVN, το WR μειώνει το mRNA της CRH, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ενεργοποίηση της πρόσθιας υπόφυσης. Σε αντίθεση, η πρόσθια υπόφυση απαντά στο WR με αυξημένα mRNA για την POMC, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη δράση της ACTH στον φλοιό των επινεφριδίων. Τέλος, ο φλοιός των επινεφριδίων εμφανίζει αυξημένα επίπεδα mRNA για την υδροξυλάση της τυροσίνης (TH) και την CORT ως απόκριση στο WR.

[Μεταφρασμένο από: Neuromol. Med. (2008) 10 σελ.120]

Στην περίπτωση του WR η διαδικασία αυτή τροποποιείται ελαφρώς. Η άσκηση αποτελεί απειλή για την ομοιόσταση, χωρίς ωστόσο να ενέχει ψυχολογικές ενδείξεις απειλής ή φόβου. Η ικανότητα διάκρισης μεταξύ επιβλαβών και αβλαβών απειλών της ομοιόστασης αποτελεί κρίσιμο παράγοντα καθορισμού της ευαλωτότητας σε διάφορες νευροψυχιατρικές ασθένειες όπως η PTSD και η κατάθλιψη.

Σε ό,τι αφορά τις επιδράσεις της άσκησης και των ορμονών του στρες στον υποθάλαμο, μεταξύ των ειδών εμφανίζονται αρκετές διαφορές. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει πως τα επίπεδα της CRH στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου είναι μειωμένα σε μύες που έχουν ασκηθεί σε ρόδες (WR) (Droste et al., 2003) κάτι το οποίο δε συμβαίνει σε επίμυες όπου τα επίπεδα της CRH δεν σημειώνουν διαφορά έπειτα από παρόμοιες περιόδους άσκησης (Droste, et al., 2007). Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για την επίδραση της άσκησης στους υποδοχείς της CRH, σε αυτήν και άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Καθορίζοντας την έκφραση των υποδοχέων θα γίνει ξεκάθαρο το εάν η μείωση αυτή των επιπέδων της CRH είναι λειτουργικά σημαντική.

Στο επίπεδο της υπόφυσης, το WR έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα προοπιομελανοκορτίνης (POMC), την πρόδρομο ουσία για την σύνθεση ACTH (Makatsori et al., 2003) υποδηλώνοντας μία αυξημένη αντίδραση στρες. Τα γλυκοκορτικοειδή θα ήταν λογικό να μειώνουν την έκφραση των υποδοχέων τους τόσο σε περιοχές του εγκεφάλου όσο και σε διάφορους ιστούς. Παρ' όλα αυτά, δεν έχει αναφερθεί κάποια διαφορά στα επίπεδα των GR στην περιοχή της υπόφυσης (Fediuc, et al., 2006), υποδεικνύοντας αυξημένη ενεργοποίηση της εν λόγω περιοχής (Εικόνα 2B).

2.5.1.1. WR και κοινωνικό στρες

Στην πλειονότητα των ερευνών που μελετούν το WR, τα πειραματόζωα στεγάζονται ατομικά με σκοπό η πρόσβαση στη ρόδα να είναι ελεύθερη και η ποσοτικοποίηση της άσκησης για κάθε υποκείμενο πιο εύκολη. Ωστόσο, για πολλά είδη και στελέχη, η κοινωνική απομόνωση μπορεί να ενεργοποιήσει τον άξονα HPA. Υποκείμενα που έχουν υποστεί κοινωνική απομόνωση κατά την ενήλικη ζωή εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα CORT και μειωμένη έκφραση GR στον ιππόκαμπο (Dronjak, Gavrilovic, Filipovic, & Radojicic, 2004). Επιπλέον, τα κοινωνικώς απομονωμένα πειραματόζωα εμφανίζουν αυξημένη έκφραση του πρώιμου γονιδίου c-

fos στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (Kiyokawa, Kikusui, Takeuchi, & Mori, 2004). Συνεπώς, η άσκηση μπορεί να επιδρά διαφορετικά στον HPA, στα κοινωνικά απομονωμένα υποκείμενα.

Η επαγόμενη από το WR αύξηση των επιπέδων CORT είναι παρατεταμένη σε κοινωνικά απομονωμένους επίμυες Sprague-Dawley οι οποίοι εμφανίζουν υψηλά επίπεδα CORT και έπειτα από έκθεση σε στρες περιορισμού (Stranahan, Khalil, & Gould, 2006), υποδηλώνοντας πως η κοινωνική απομόνωση επιδρά τόσο σε ομοτυπικούς όσο και σε ετεροτυπικούς στρεσογόνους παράγοντες. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να ερμηνεύονται συνεκτιμώντας και τις διαφορές των ειδών: παραδείγματος χάριν, οι επίμυες Sprague-Dawley δεν δημιουργούν ιεραρχίες και ανταγωνίζονται μόνο για την πρόσβαση σε φαγητό και νερό (Kozorovitskiy & Gould, 2004). Σε αντίθεση, οι μύες C57BL/6 δημιουργούν κοινωνικές ιεραρχίες (Roubertoux et al., 2005). Είναι λογικό λοιπόν τα δύο αυτά είδη να ανταποκρίνονται διαφορετικά στην κοινωνική απομόνωση.

Παρ' όλα αυτά, δεν είναι ακόμα γνωστό το κατά πόσο η κοινωνική απομόνωση παίζει ρόλο την επαγόμενη από την άσκηση αύξηση των γλυκοκορτικοειδών.

2.5.1.2. Μηχανισμοί προσαρμογής του HPA στο WR

Παρά το γεγονός ότι οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί προσαρμογής στο στρες έπειτα από άσκηση, παραμένουν άγνωστοι, η χρήση ζωϊκών προτύπων τα τελευταία χρόνια έχει συμβάλλει σημαντικά στην ανακάλυψη των πιθανών μηχανισμών που μεσολαβούν για τις προστατευτικές της δράσεις.

Μία σειρά μελετών έχει αναφερθεί σε τροποποίηση των συμπεριφορικών αντιδράσεων έπειτα από WR τόσο σε μύες όσο και σε επίμυες. Πολλές από τις τροποποιήσεις αυτές εξαρτώνται από τη διάρκεια της άσκησης (Novak, Burghardt, & Levine, 2012). Παραδείγματος χάριν, το παρατεταμένο WR για 6 αλλά όχι για 3 εβδομάδες, φαίνεται να μειώνει τον λανθάνοντα χρόνο απόδρασης των πειραματοζώων στο πρότυπο της μαθημένης ανυπαρξίας βοήθειας (Greenwood et al., 2003). Σε συμφωνία με τα παραπάνω, το χρόνιο WR οδηγεί σε αυξημένη ενεργοποίηση του κεντρικού πυρήνα της αμυγδαλής και μειωμένη του έξω πυρήνα της αμυγδαλής σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η αμυγδαλή αποτελεί μία περιοχή του μεταιχμιακού συστήματος που εμπλέκεται στις διεργασίες εξαρτημένης

εκμάθησης φόβου και κατ' επέκταση στο παθολογικό άγχος (Burghardt, Pasumarthi, Wilson, & Fadel, 2006).

Ο έσω προμετωπιαίος φλοιός αναφέρεται ως μία σημαντική περιοχή για τον προσδιορισμό της ελεγχιμότητας του στρεσογόνου ερεθίσματος (Amat et al., 2005), αλλά είναι αβέβαιο το κατά πόσο εμπλέκεται στη διάκριση του WR ως ένα μη απειλητικό ερέθισμα που ωστόσο μεταβάλλει την ομοιόσταση του οργανισμού. Η ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού έχει συσχετιστεί με την κινητοποίηση για τη συμπεριφορά του WR χωρίς αυτό να σημαίνει πως οδηγεί απαραίτητα στη συμπεριφορά αυτή (Rhodes, Garland, & Gammie, 2003). Παρ' όλα αυτά, ο ρόλος του στη ρύθμιση της αντίδρασης του στρες έπειτα από άσκηση παραμένει ανεξερεύνητη.

Φαίνεται λοιπόν πως η άσκηση επάγει προσαρμογές σε νευρωνικά κυκλώματα που εμπλέκονται σε συγκεκριμένες πτυχές της αντίδρασης στο στρες. Καθώς, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η άσκηση επάγει μία σειρά φυσιολογικών αντιδράσεων όμοιων με αυτές της αντίδρασης *μάχης ή φυγής*, έχει προταθεί πως η χρόνια άσκηση μπορεί να βοηθήσει ανθρώπους με υψηλή ευαισθησία στο άγχος να αντιμετωπίζουν καλύτερα την αντίδραση στο στρες. Πιο συγκεκριμένα, η άσκηση μοιάζει με μία μέθοδο απευαισθητοποίησης κατά τη διάρκεια της οποίας τα άτομα μαθαίνουν να συνεξαρτούν τα φυσιολογικά συμπτώματα στρες με καταστάσεις ασφάλειας και όχι με ερεθίσματα κινδύνου (Smits et al., 2008). Οι βιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων γίνεται αυτή η προσαρμογή παραμένουν άγνωστοι.

2.5.2. WR και ιππόκαμπος

5.2.1. Υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών και αλατοκορτικοειδών

Ο ιππόκαμπος αποτελεί μία περιοχή που εμπλέκεται στη ρύθμιση του άξονα HPA. Νευρώνες στην περιοχή CA1 και την DG εκφράζουν υποδοχείς τόσο για τα αλατοκορτικοειδή, όσο και για τα γλυκοκορτικοειδή. Οι υποδοχείς αυτοί ρυθμίζονται από θετικούς και αρνητικούς στρεσογόνους παράγοντες. Στους επίμυες, τα υψηλά επίπεδα ορμονών του στρες αλλάζουν το mRNA των GR χωρίς να επάγουν αλλαγές στους MR (Droste, et al., 2007). Οι αλλαγές αυτές εξαρτώνται από τη διάρκεια της άσκησης. Πιο συγκεκριμένα, η ελεύθερη πρόσβαση σε ρόδες για 4 εβδομάδες βρέθηκε πως οδηγεί σε μειορύθμιση των GR, ενώ στις 8 εβδομάδες δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια διαφορά (Zheng et al., 2006).

Η χρόνια έκθεση σε υψηλά επίπεδα κορτικοειδών οδηγεί σε απόσυρση των δενδριτών στους νευρώνες του υποκάμπου και σε μείωση της πυκνότητας των ακανθών (Woolley, Gould, & McEwen, 1990). Αντιθέτως, οι νευρώνες του υποκάμπου σε πειραματόζωα που έχουν εκτεθεί σε WR εμφανίζουν αυξημένο αριθμό διακλαδώσεων καθώς επίσης και δενδριτικών ακανθών παρά τα υψηλά επίπεδα CORT (Eadie, Redila, & Christie, 2005; Stranahan, et al., 2006). Οι μορφολογικές αυτές αλλαγές είναι ενδεικτικές της αυξημένης συναπτικής λειτουργίας που επάγει η άσκηση, η οποία ενδεχομένως να παίζει κάποιο ρόλο στην αρνητική ανάδραση που ασκεί ο υποκάμπος στον HPA.

2.5.2.2. Νευρογένεση

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης κατέχει το στρες. Υψηλά επίπεδα στρες μειορρυθμίζουν τη νευρογένεση στον υποκάμπο (Gould, McEwen, Tanapat, Galea, & Fuchs, 1997) όπως και τα επίπεδα του BDNF (Smith, Makino, Kvetnansky, & Post, 1995). Σε αντίθεση, θεραπείες για την κατάθλιψη, όπως τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα (Malberg, Eisch, Nestler, & Duman, 2000), η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (Hellsten et al., 2002) και η σωματική άσκηση (van Praag, Kempermann, & Gage, 1999) αυξάνουν τόσο τη νευρογένεση όσο και τα επίπεδα του BDNF. Η σωματική άσκηση έχει αντικαταθλιπτικές επιδράσεις όμοιες με αυτές των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και της ψυχοθεραπείας. Οι επιδράσεις αυτές έχουν συσχετιστεί με τον αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό που επάγει στην περιοχή του υποκάμπου. Πιο συγκεκριμένα, σε πρότυπα ζώων, επίμυες που επιδείκνυαν καταθλιπτικό-μορφή συμπεριφορά παρουσίαζαν μειωμένο ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού στην περιοχή της οδοντωτής έλικας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ, ο ρυθμός αυτός επανερχόταν στο φυσιολογικό έπειτα από χρόνια WR (Bjornebekk, Mathe, & Brene, 2005).

Αν και οι μηχανισμοί που μεσολαβούν για την επαγόμενη από την άσκηση νευρογένεση στον υποκάμπο δεν είναι κατανοητοί, τα υποψήφια μόρια είναι:

- β-Ενδορφίνες

Η αύξηση που προκαλεί η άσκηση στα επίπεδα των β-ενδορφινών είναι γνωστή από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 (Colt, Wardlaw, & Frantz, 1981). Οι β-ενδορφίνες αποτελούν πεπτίδια που αποκόπτονται από την

POMC. Όταν τα πεπτίδια αυτά προσδεθούν στους υποδοχείς τους, μειώνουν τα επίπεδα της cAMP καθώς επίσης και την αγωγιμότητα των διαύλων ασβεστίου (Hadley & Haskell-Luevano, 1999). Έχει βρεθεί πως οι β-ενδορφίνες επηρεάζουν την νευρογένεση και άλλες λειτουργίες του ιπποκάμπου (Ernst, Olson, Pinel, Lam, & Christie, 2006; Persson et al., 2003). Η άμεση έγχυση οπιοειδών στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου προκαλεί αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η δράση αυτή αναστρέφεται από τη χορήγηση ανταγωνιστών για τους μ και δ υποδοχείς των οπιοειδών (Persson, Thorlin, Bull, & Eriksson, 2003; Persson, Thorlin, Bull, Zarnegar, et al., 2003), υποδηλώνοντας την εμπλοκή των β-ενδορφινών στη δημιουργία νέων νευρώνων. Μια πιο πρόσφατη μελέτη σε μεταλλαγμένους μύες με έλλειψη β-ενδορφινών έδειξε πως η νευρογένεση που επάγεται από την άσκηση απαιτεί την παρουσία των β-ενδορφινών. Πιο συγκεκριμένα, η απουσία των β-ενδορφινών αναστέλλει τον επαγόμενο από την άσκηση κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη νευρογένεση (Koehl et al., 2008).

- **BDNF**

Ο BDNF ανήκει στην οικογένεια των νευροτροφινών και κατέχει κρίσιμο ρόλο στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και την ενηλικίωσης επάγοντας την κυτταρική επιβίωση και αναγέννηση (Horch, 2004; Thoenen, 1991; Vanhoutte & Bading, 2003; Wozniak, 1993). Αξίζει να σημειωθεί πως η άσκηση αυξάνει τα επίπεδα του BDNF στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Gomez-Pinilla, Ying, Roy, Molteni, & Edgerton, 2002; Vaynman, Ying, & Gomez-Pinilla, 2004) αλλά όχι στους σκελετικούς μύς (Widegren, Wretman, Lionikas, Hedin, & Henriksson, 2000) ενισχύοντας την άποψη πως ο ρόλος του παράγοντα αυτού εστιάζεται στον εγκέφαλο. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η χρόνια άσκηση αυξάνει τα επίπεδα του BDNF (Bjornebekk, et al., 2005). Παρ' όλα αυτά, οι αντικαταθλιπτικές της δράσεις έχουν συσχετιστεί με τον αυξημένο ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού και όχι με τα αυξημένα επίπεδα BDNF, καθώς, υποκείμενα που δεν επιδείκνυαν καταθλιπτικόμορφη συμπεριφορά είχαν αυξημένα επίπεδα BDNF χωρίς να σημειώνεται αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Bjornebekk, et al., 2005). Αυτό δε

σημαίνει πως η άσκηση και ο BDNF δεν δρουν συμπληρωματικά σχετικά με τη νευρογένεση. Η έγχυση BDNF στον ιππόκαμπο αυξάνει την νευρογένεση στην υποκοκκιώδη ζώνη της οδοντωτής έλικας (Scharfman et al., 2005). Η παρουσία του φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο στην μακρόχρονη επιβίωση των νέων νευρώνων (Lowenstein & Arsenault, 1996b). Συνεπώς, η άσκηση αποτελεί μία αποτελεσματική μέθοδο για την αύξηση των επιπέδων του BDNF, ο οποίος με τη σειρά του αυξάνει την επιβίωση των νέων νευρώνων στην περιοχή του ιπποκάμπου.

- Σεροτονίνη

Η έρευνα της τελευταίας δεκαετίας έχει αναδείξει μία σχέση μεταξύ της νευρογένεσης και της σεροτονίνης. Οι πρώτες ενδείξεις φάνηκαν όταν βρέθηκε πως η αύξηση ή η μείωση των επιπέδων σεροτονίνης στον εγκέφαλο τρωκτικών οδηγούσε σε αύξηση ή μείωση της νευρογένεσης αντίστοιχα (Brezun & Daszuta, 2000). Στη συνέχεια, άρχισαν να ταυτοποιούνται συγκεκριμένοι υποδοχείς σεροτονίνης οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τη ρύθμιση της νευρογένεσης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στον ενήλικο εγκέφαλο (Banar, Hery, Printemps, & Daszuta, 2004). Ενδιαφέρον θεωρείται και το γεγονός πως η άσκηση αυξάνει τα επίπεδα του ενζύμου υδροξυλάση της τρυπτοφάνης –το ένζυμο που ρυθμίζει το ρυθμό σύνθεσης της σεροτονίνης- στην περιοχή των πυρήνων της ραφής (Lim et al., 2001). Οι πυρήνες της ραφής περιέχουν μεγάλο αριθμό σεροτονινεργικών νευρώνων, οι οποίοι προβάλλουν και στον ιππόκαμπο ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα του (Viana Di Prisco, Albo, Vertes, & Kocsis, 2002). Επιπλέον, η άσκηση μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της τρυπτοφάνης στην περιοχή του ιπποκάμπου (Chaouloff, Laude, & Elghozi, 1989; Ernst, et al., 2006). Συνεπώς, τα αυξημένα επίπεδα τρυπτοφάνης μπορεί να οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή σεροτονίνης και αυξημένη νευρογένεση.

2.5.3. WR και γνωστικές λειτουργίες

Νεότερες μελέτες θέλουν τις θετικές επιδράσεις της άσκησης να επεκτείνονται και σε γνωστικές λειτουργίες του εγκεφάλου. Πιο συγκεκριμένα, έρευνες σε ανθρώπους έχουν συσχετίσει την άσκηση με την καθυστέρηση των γνωστικών εκπτώσεων που παρατηρούνται φυσιολογικά κατά το γήρας (Cotman & Engesser-Cesar, 2002) όπως και με την καθυστερημένη έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου Alzheimer (Friedland et al., 2001).

Σε επίμυες, το χρόνιο WR εξισορροπεί τα γνωστικά ελλείμματα που παρατηρούνται έπειτα από εγκεφαλική βλάβη (Griesbach, Honda, & Gomez-Pinilla, 2009) ενώ βελτιώνει τις επιδόσεις σε δοκιμασίες μνήμης και μάθησης. Πιο συγκεκριμένα, η χρόνια άσκηση μειώνει τον λανθάνοντα χρόνο εύρεσης της πλατφόρμας στον υδάτινο λαβύρινθο κατά Morris (Vaynman, et al., 2004). Επιπλέον, βελτιώνει τη χρονική μνήμη σε δοκιμασίες διάκρισης αντικειμένων, τοποθέτησης αντικειμένων και σειράς παρουσίασης αντικειμένων (Barker, Bird, Alexander, & Warburton, 2007; Grace, Hescham, Kellaway, Bugarith, & Russell, 2009).

3.ΣΚΟΠΟΣ

Μία σειρά επιδημιολογικών ερευνών εμφανίζουν τις πρώιμες τραυματικές εμπειρίες ως παράγοντα επικινδυνότητας για την εκδήλωση αγχώδων διαταραχών και διαταραχών της διάθεσης. Ενήλικες με ιστορικό παιδικής κακοποίησης έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης, κρίσεων πανικού και PTSD ενώ οι νευροβιολογικές αλλαγές που παρατηρούνται στα άτομα αυτά είναι παρόμοιες με αυτές των καταθλιπτικών ασθενών και ασθενών με αγχώδεις διαταραχές.

Πολλές είναι οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που έχουν ανακαλυφθεί για την πρόληψη και τη θεραπεία των ατόμων αυτών, οι περισσότερες από τις οποίες είναι κυρίως φαρμακολογικές. Νεότερα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν την αντιστάθμιση των πρώιμων τραυματικών εμπειριών με θετικά περιβαλλοντικά ερεθίσματα, προτείνοντας νέες, μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις ως πιθανό θεραπευτικό στόχο για την πρόληψη και τη θεραπεία των ψυχικών διαταραχών.

Σε επίμυες, το πρότυπο του ΜΑ κατά τις πρώτες μεταγεννητικές ημέρες, αποτελεί ένα ισχυρό στρεσογόνο ερέθισμα που φαίνεται να αντικατοπτρίζει σε μεγάλο βαθμό το στρες που βιώνουν παιδιά έπειτα από ένα τραυματικό γεγονός. Η τοποθέτηση των πειραματοζώων που έχουν υποστεί ΜΑ σε κλωβούς εμπλουτισμένου περιβάλλοντος είναι ικανή να αναστρέψει τα ελλείμματα που προκαλεί ο ΜΑ. Αν και έχει υποτεθεί πως η κύρια συνιστώσα που μεσολαβεί τις δράσεις του εμπλουτισμένου περιβάλλοντος, είναι η άσκηση στις ρόδες, δεν υπάρχουν σαφή ερευνητικά δεδομένα που να το αποδεικνύουν. Επιπλέον, η άσκηση στις ρόδες έχει βρεθεί πως ασκεί ξεκάθαρες αγχολυτικές και αντικαταθλιπτικές δράσεις.

Στόχος της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν η μελέτη του ρόλου της χρόνιας σωματικής άσκησης στις συμπεριφορικές επιδράσεις του ΜΑ. Για το σκοπό αυτό, τα πειραματόζωα τοποθετήθηκαν σε κλωβούς με ελεύθερη πρόσβαση σε ρόδες από την ημέρα του απογαλακτισμού (μεταγεννητική ημέρα 21) έως την ενηλικίωση. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε μία σειρά από συμπεριφορικές δοκιμασίες οι οποίες κατέγραφαν την καταθλιπτικόμορφη συμπεριφορά, τη συμπεριφορά που ομοιάζει με την αγχώδη, την κοινωνική συμπεριφορά και την κοινωνική μνήμη. Σκοπός ήταν να μελετηθεί η πιθανή αναστροφή των συναισθηματικών και γνωστικών ελλειμμάτων που επάγει ο ΜΑ, από τη σωματική άσκηση.

4.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1. Υποκείμενα

Άρρηνες επίμυες Sprague-Dawley χωρίστηκαν τυχαία σε οχτώ ομάδες:

- (i) Υποκείμενα που υπέστησαν μητρικό αποχωρισμό (ΜΑ), στεγάζονταν ατομικά & τοποθετήθηκαν σε κλουβιά με ρόδες.
- (ii) Υποκείμενα που υπέστησαν ΜΑ, στεγάζονταν ατομικά & τοποθετήθηκαν σε κλουβιά χωρίς ρόδες
- (iii) Υποκείμενα που δεν υπέστησαν ΜΑ, στεγάζονταν ατομικά & τοποθετήθηκαν σε κλουβιά με ρόδες
- (iv) Υποκείμενα που δεν υπέστησαν ΜΑ, στεγάζονταν ατομικά & τοποθετήθηκαν σε κλουβιά χωρίς ρόδες.
- (v) Υποκείμενα που υπέστησαν (ΜΑ), στεγάζονταν σε ζεύγη & τοποθετήθηκαν σε κλουβιά με ρόδες.
- (vi) Υποκείμενα που υπέστησαν ΜΑ, στεγάζονταν σε ζεύγη & τοποθετήθηκαν σε κλουβιά χωρίς ρόδες
- (vii) Υποκείμενα που δεν υπέστησαν ΜΑ, στεγάζονταν σε ζεύγη & τοποθετήθηκαν σε κλουβιά χωρίς ρόδες
- (viii) Υποκείμενα που δεν υπέστησαν ΜΑ, στεγάζονταν σε ζεύγη & τοποθετήθηκαν σε κλουβιά χωρίς ρόδες

Όλα τα υποκείμενα διαβίωναν σε θάλαμο με σταθερή θερμοκρασία 23°C και 12ωρης εναλλαγής φωτός/σκότους. Η πρόσβαση σε τροφή και νερό ήταν ελεύθερη.

4.2. Διαδικασία ΜΑ

Κατά τη διαδικασία του ΜΑ τα νεογνά αποχωρίζονταν από τη μητέρα από τη μεταγεννητική ημέρα 2 (ΜΗ2) έως τη 14^η μεταγεννητική ημέρα (ΜΗ14). Ο αποχωρισμός είχε διάρκεια 3 ώρες και πραγματοποιούταν την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Έπειτα από τις 3 ώρες του ΜΑ η μητέρα επανατοποθετούταν στο κλουβί με τα νεογνά. Η ομάδα ελέγχου ανατράφηκε στις ίδιες συνθήκες με την ομάδα του ΜΑ χωρίς να υπόκειται στη διαδικασία του μητρικού αποχωρισμού.

4.3. Άσκηση στις ρόδες

Κατά την ημέρα του απογαλακτισμού (μεταγεννητική ημέρα ΜΗ:21), τα υποκείμενα της άσκησης τοποθετούνταν σε κλουβιά (ατομικά ή σε ζεύγη) με ελεύθερη πρόσβαση στις ρόδες. Οι ομάδες ελέγχου τοποθετήθηκαν σε κλουβιά ίδιων διαστάσεων κατά τη ΜΗ 21 χωρίς ωστόσο την παρουσία ρόδας. Τα υποκείμενα διαβίωναν σε αυτές τις συνθήκες μέχρι την ηλικία των 3 μηνών.

4.4. Πειραματικός σχεδιασμός

Στην ηλικία των τριών μηνών τα πειραματόζωα εξετάστηκαν σε μία σειρά από συμπεριφορικές δοκιμασίες με σκοπό να αξιολογηθεί η συμπεριφορά που προσομοιάζει σε αγχώδη, η καταθλιπτικόμορφη συμπεριφορά, η κοινωνική συμπεριφορά, η κοινωνική μνήμη και η ανηδονία. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν το πρότυπο του υπερυψωμένου λαβυρίνθου και της θιγμοταξίας, της εξαναγκασμένης κολύμβησης, της κοινωνικής αλληλεπίδρασης και αναγνώρισης και της προτίμησης στη σουκρόζη (σακχαρόζη).

Κατά την πρώτη ημέρα των πειραμάτων (πειραματική ημέρα 1) τα υποκείμενα εξετάστηκαν στη δοκιμασία του υπερυψωμένου λαβυρίνθου. Την πειραματική ημέρα 5 πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία της κοινωνικής αλληλεπίδρασης και αναγνώρισης. Την πειραματική ημέρα 9 πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία της εξαναγκασμένης κολύμβησης. Τις πειραματικές ημέρες 17-19 πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία προτίμησης στη σουκρόζη. Τέλος, την πειραματική ημέρα 22 τα υποκείμενα εξετάστηκαν στη δοκιμασία της θιγμοταξίας. (Σχήμα 1).

Πειραματική ημέρα



Σχήμα 1: Πειραματικός σχεδιασμός

4.4.1. Υπερυψωμένος λαβύρινθος

Η συσκευή του υπερυψωμένου λαβυρίνθου αποτελείτο από δύο αντιδιαμετρικούς “ανοιχτούς” βραχίονες (46cm μήκος x 15cm πλάτος) και δύο “κλειστούς” βραχίονες (46cm μήκος x 15cm πλάτος x 23cm ύψος). Ο λαβύρινθος ήταν κατασκευασμένος από πλαστικό υλικό γκρι χρώματος και υπερυψωμένος κατά 70cm από το έδαφος. Οι κλειστοί βραχίονες περιβάλλονταν από πλαστικά τοιχώματα γκρι χρώματος. Η συσκευή ήταν τοποθετημένη σε απόσταση από τους περιβάλλοντες τοίχους.

Κατά την πρώτη πειραματική ημέρα τα υποκείμενα τοποθετούνταν στο κέντρο του υπερυψωμένου λαβυρίνθου αντικρίζοντας έναν από τους ανοιχτούς βραχίονες. Η πειραματική διαδικασία είχε διάρκεια 5 λεπτών στα οποία υπολογιζόταν ο χρόνος παραμονής του πειραματοζώου στους ανοιχτούς και τους κλειστούς βραχίονες καθώς επίσης ο αριθμός εισόδων στους βραχίονες αυτούς. Επιπλέον καταγράφηκαν οι στάσεις επιμήκυνσης σώματος (stretch attend posture: SAP), οι βυθίσεις της κεφαλής (head dips) και οι ανασηκώσεις (rearing). Οι παραπάνω παράμετροι καταγράφηκαν με τη χρήση του λογισμικού Anymaze. Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι παράμετροι που μελετήθηκαν και η συμπεριφορά που αντιπροσωπεύουν.

Πίνακας 1: Οι παράμετροι που μετρήθηκαν κατά τη δοκιμασία του υπερυψωμένου λαβυρίνθου και η συμπεριφορά που αντιπροσωπεύουν

Παράμετρος	Συμπεριφορά
Χρόνος παραμονής σε ανοιχτούς βραχίονες	Αγχόλυση
Χρόνος παραμονής σε κλειστούς βραχίονες	Συμπεριφορά όμοια με την αγχώδη
Χρόνος παραμονής στο κέντρο	Σύγκρουση προσέγγισης-αποφυγής
Συνολικός αριθμός εισόδων σε βραχίονες	Κινητική δραστηριότητα
Συνολικός αριθμός στάσεων επιμήκυνσης σώματος (SAPs)	Εξερευνητική συμπεριφορά- συμπεριφορά εκτίμησης κινδύνου
% προστατευμένες στάσεις επιμήκυνσης σώματος	Συμπεριφορά όμοια με την αγχώδη

Συνολικός αριθμός βυθίσεων κεφαλής	Εξερευνητική συμπεριφορά
% προστατευμένες βυθίσεις κεφαλής	Συμπεριφορά όμοια με την αγχώδη
Ανασηκώσεις	Εξερευνητική συμπεριφορά

4.4.2. Κοινωνική αλληλεπίδραση και κοινωνική αναγνώριση

Η πειραματική διαδικασία αποτελείτο από την προ-πειραματική δοκιμασία και τις δοκιμασίες την κοινωνικής αλληλεπίδρασης και της κοινωνικής αναγνώρισης. Κατά τη διάρκεια της προ-πειραματικής διαδικασίας τα υποκείμενα τοποθετούνταν σε πειραματικό κλωβό ανοιχτού πεδίου για 10 λεπτά. Στη συνέχεια, οι επίμυες επανατοποθετούνταν στους κλωβούς διαβίωσης. Έπειτα από 24 ώρες, το προς μελέτη πειραματόζωο τοποθετούνταν και πάλι στον πειραματικό κλωβό για 1 λεπτό. Στη συνέχεια εκτίθετο σε έναν άγνωστο εισβολέα, περίπου ίδιου βάρους και ηλικίας (E1) και ξεκινούσε η δοκιμασία της κοινωνικής αλληλεπίδρασης (φάση 1) η οποία είχε διάρκεια 3 λεπτών. Κατά τη διάρκεια αυτής της δοκιμασίας καταγραφόταν (i) η κοινωνική συμπεριφορά: επαφή με τον εισβολέα, προσέγγιση ή ακολούθηση του εισβολέα, η σωματική επαφή και η εξερεύνηση του εισβολέα και (ii) η κοινωνική αποφυγή.

Ακολουθούσε διάλειμμα για 15 λεπτά κατά τη διάρκεια των οποίων τα πειραματόζωα επανατοποθετούνταν στους κλωβούς διαβίωσης. Έπειτα, το προς μελέτη πειραματόζωο και ο E1 επανατοποθετούνταν στους πειραματικούς κλωβούς και εκτίθεντο σε ένα νέο, άγνωστο εισβολέα (E2) και ξεκινούσε η δοκιμασία της κοινωνικής αναγνώρισης (φάση 2) η οποία είχε διάρκεια 3 λεπτών. Κατά τη διάρκεια αυτής της δοκιμασίας καταγραφόταν ο χρόνος εξερεύνησης του E1 και του E2. Ως κοινωνικός διαχωρισμός (social discrimination) ορίστηκε ο χρόνος εξερεύνησης του E2 προς τον χρόνο εξερεύνησης του E1 και E2 επί 100% ενώ ως κοινωνική αναγνώριση ορίστηκε το ποσοστό μείωσης στην εξερεύνηση του E1 στη φάση 2 συγκριτικά με τη φάση 1.

Κοινωνικός διαχωρισμός= $\frac{\text{χρόνος εξερεύνησης E1}}{\text{χρόνος εξερεύνησης E1} + \text{E2}} \times 100\%$

Κοινωνική αναγνώριση= (χρόνος εξερεύνησης του E1 στη Φ2 – χρόνος εξερεύνησης του E1 στη Φ1)

4.4.3. Εξαναγκασμένη κολύμβηση

Η δοκιμασία βασίστηκε στο συμπεριφορικό πρότυπο που περιέγραψε ο Porsolt et al., (1978). Η πειραματική διαδικασία αποτελείτο από την προ-πειραματική διαδικασία και τη δοκιμασία κολύμβησης. Κατά τη διάρκεια της προ-πειραματικής διαδικασίας οι επίμυες τοποθετούνταν για 15 λεπτά σε διαφανείς κυλίνδρους από plexiglass (60cm ύψος x 20cm διάμετρο) που περιείχαν νερό μέχρι τα 30cm σε θερμοκρασία 23-24°C. Στη συνέχεια, τα υποκείμενα επανατοποθετούνταν στους κλωβούς διαμονής τους. Έπειτα από 24 ώρες, οι επίμυες τοποθετούνταν ξανά στον κύλινδρο και η πειραματική διαδικασία είχε διάρκεια 5 λεπτών στα οποία καταγραφόταν η ακινησία, η συμπεριφορά αναρρίχησης και η συμπεριφορά κολύμβησης. Οι παραπάνω παράμετροι καταγράφηκαν με τη χρήση του λογισμικού Anymaze. Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι παράμετροι που μελετήθηκαν και η συμπεριφορά που αντιπροσωπεύουν.

Πίνακας 2: Οι παράμετροι που μετρήθηκαν κατά τη δοκιμασία της εξαναγκασμένης κολύμβησης και η συμπεριφορά που αντιπροσωπεύουν

Παράμετρος	Συμπεριφορά
Παθητική συμπεριφορά: Ακινησία	Το υποκείμενο παραμένει σε επίπλευση στο νερό χωρίς έντονη κινητικότητα, παρά μόνο πραγματοποιώντας τις κινήσεις που είναι απαραίτητες ώστε να διατηρεί την κεφαλή και τη μύτη του πάνω από το νερό. Καταθλιπτικόμορφη συμπεριφορά
Ενεργητικές συμπεριφορές: 1. Αναρρίχηση	Γρήγορες ενεργητικές κινήσεις και με τα τέσσερα πόδια, παράλληλα με τα τοιχώματα του κυλίνδρου και έχοντας την κεφαλή και τους ώμους πάνω από το νερό. Αντι-καταθλιπτικόμορφη συμπεριφορά
2. Κολύμβηση	Κινήσεις και με τα τέσσερα πόδια σε ενεργό κολυμβητική κίνηση η οποία είναι εντονότερη από αυτή που απαιτείται για

	να διατηρήσει την κεφαλή του πάνω από το νερό
--	---

4.4.4. Προτίμηση στη σουκρόζη

Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας προτίμησης στη σουκρόζη τα υποκείμενα στεγάζονταν ατομικά. Η διαδικασία πραγματοποιείτο στους κλωβούς διαβίωσης χωρίς τη μετακίνηση των πειραματοζώων και είχε διάρκεια 72 ώρες.

Στους κλωβούς διαβίωσης των πειραματοζώων τοποθετούνταν δύο μπουκάλια: το ένα περιείχε νερό και το άλλο διάλυμα σουκρόζης 2%. Η θέση των μπουκαλιών εναλλασσόταν κάθε 24 ώρες και γινόταν καταγραφή της συνολικής κατανάλωσης νερού και σουκρόζης.

Ως προτίμηση στην κατανάλωση σουκρόζης ορίστηκε η κατανάλωση της σουκρόζης προς την συνολική κατανάλωση υγρών επί 100%.

Προτίμηση σουκρόζης= κατανάλωση σουκρόζης/συνολική κατανάλωση υγρών x 100%

4.4.5. Θιγμοταξία

Κατά τη δοκιμασία της θιγμοταξίας τα πειραματόζωα τοποθετήθηκαν στο ανοιχτό πεδίο το οποίο χωρίστηκε σε δύο ζώνες: την εξωτερική (παράλληλα με τα τοιχώματα) και την εσωτερική (το κέντρο του ανοιχτού πεδίου). Η πειραματική διαδικασία είχε διάρκεια 30 λεπτών, η οποία χωριζόταν σε τρεις δεκάλεπτες περιόδους, στη διάρκεια των οποίων υπολογίστηκαν ο χρόνος παραμονής στις δύο ζώνες και τις γωνίες του ανοιχτού πεδίου. Τα αποτελέσματα καταγράφηκαν με τη χρήση του λογισμικού Anymaze.

4.5. Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης (three-way ANOVA) στην οποία οι ανεξάρτητες μεταβλητές ήταν: ο MA, η άσκηση στις ρόδες και οι συνθήκες στέγασης (ατομικά ή σε ζεύγη). Όπου η στατιστική αλληλεπίδραση μεταξύ των τριών ανεξάρτητων μεταβλητών ήταν

στατιστικά σημαντική ακολουθούσε περαιτέρω ανάλυση με το κριτήριο Bonferroni ενώ όπου η στατιστική αλληλεπίδραση μεταξύ δύο ανεξάρτητων μεταβλητών ήταν στατιστικά σημαντική ακολουθούσε περαιτέρω ανάλυση με t-test για ανεξάρτητα δείγματα.

5.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1. Δοκιμασία υπερωψωμένου λαβυρίνθου.

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για τον χρόνο παραμονής στους ανοιχτούς βραχίονες έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες* [$F(1,72)=2,881, p<0,05$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του MA έμειναν σημαντικά λιγότερο χρόνο στους ανοιχτούς βραχίονες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,05$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες αύξησε τον χρόνο παραμονής στους ανοιχτούς βραχίονες τόσο στα υποκείμενα του MA ($p<0,001$) όσο και στα υποκείμενα που δεν είχαν υποστεί MA ($p<0,001$). (Σχήμα 1α)

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για τον χρόνο παραμονής στους κλειστούς βραχίονες έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες* [$F(1,72)=2,665, p<0,05$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του MA έμειναν σημαντικά περισσότερο χρόνο στους κλειστούς βραχίονες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,01$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες μείωσε τον χρόνο παραμονής στους κλειστούς βραχίονες τόσο στα υποκείμενα του MA ($p<0,01$) όσο και στα υποκείμενα που δεν είχαν υποστεί MA ($p<0,01$). (Σχήμα 1β)

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για τον χρόνο παραμονής στο κέντρο δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών [$F(1,72)=0,36, p>0,05$]. (Σχήμα 1γ)

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για τον συνολικό αριθμό στάσεων επιμήκυνσης σώματος έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες* [$F(1,72)=3,299, p<0,01$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του MA εμφάνισαν σημαντικά μικρότερο αριθμό στάσεων επιμήκυνσης σώματος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,001$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες αύξησε τον συνολικό αριθμό των στάσεων επιμήκυνσης σώματος τόσο στα υποκείμενα του MA ($p<0,001$) όσο και στα υποκείμενα που δεν είχαν υποστεί MA ($p<0,01$). (Σχήμα 1δ)

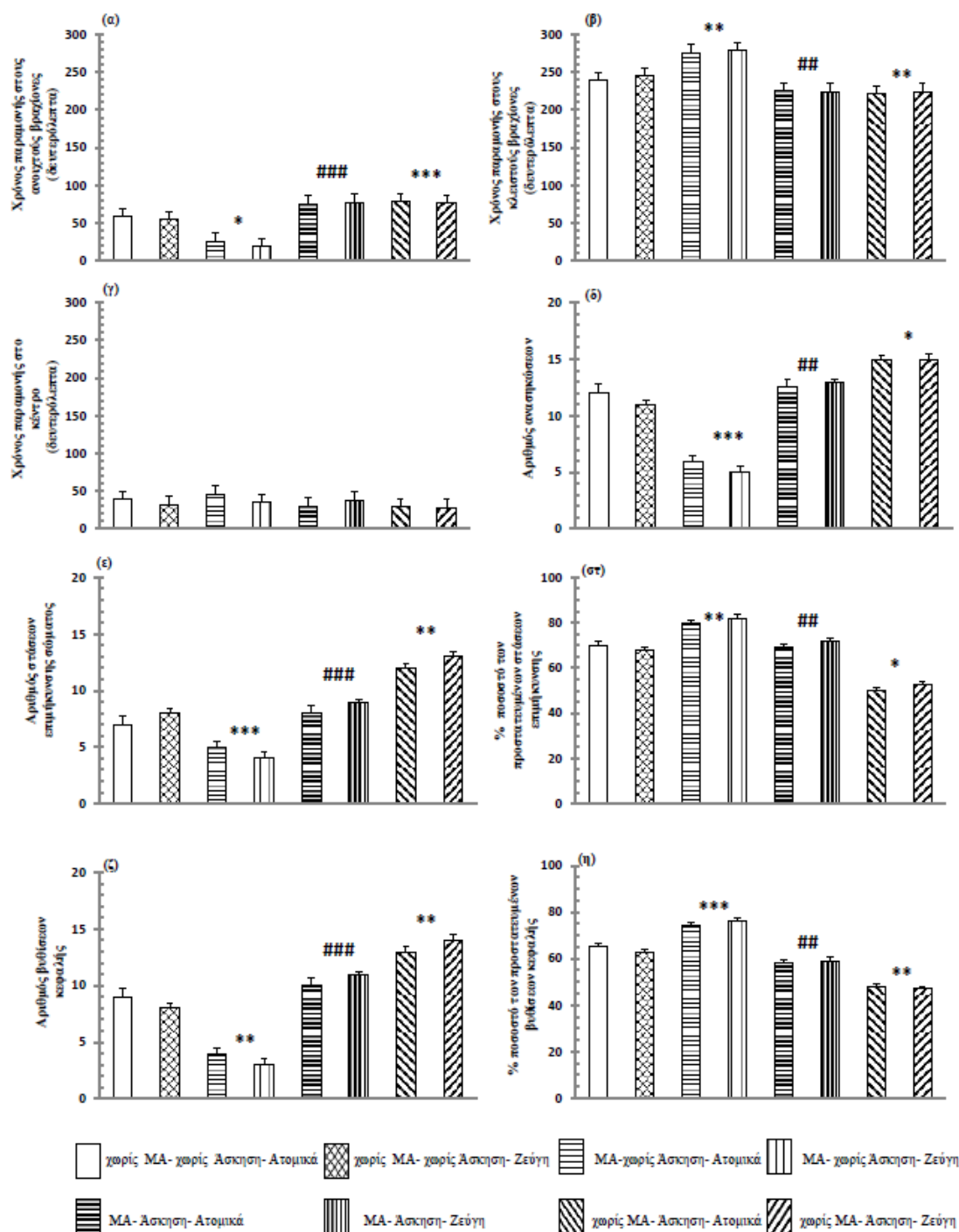
Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για το ποσοστό % του συνολικού αριθμού στάσεων επιμήκυνσης σώματος έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x*

άσκηση στις ρόδες [F(1,72)= 2,931, $p<0,05$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του MA εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό προστατευμένων στάσεων επιμήκυνσης σώματος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,01$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες μείωσε το ποσοστό αυτό τόσο στα υποκείμενα του MA ($p<0,01$) όσο και στα υποκείμενα που δεν είχαν υποστεί MA ($p<0,05$). (Σχήμα 1ε)

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για τον συνολικό αριθμό των βυθίσεων κεφαλής έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες* [F(1,72)= 3,411, $p<0,01$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του MA εμφάνισαν σημαντικά μικρότερο αριθμό βυθίσεων κεφαλής σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,01$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες αύξησε τον συνολικό αριθμό των βυθίσεων κεφαλής τόσο στα υποκείμενα του MA ($p<0,001$) όσο και στα υποκείμενα που δεν είχαν υποστεί MA ($p<0,01$). (Σχήμα 1στ)

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για το ποσοστό % του συνολικού αριθμού βυθίσεων κεφαλής έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες* [F(1,72)= 4.304, $p<0,01$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του MA εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό προστατευμένων βυθίσεων κεφαλής σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,001$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες μείωσε το ποσοστό αυτό τόσο στα υποκείμενα του MA ($p<0,01$) όσο και στα υποκείμενα που δεν είχαν υποστεί MA ($p<0,01$). (Σχήμα 1ζ)

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για τον συνολικό αριθμό ανασηκώσεων έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες* [F(1,72)= 3,187, $p<0,05$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του MA εμφάνισαν σημαντικά μικρότερο αριθμό ανασηκώσεων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,001$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες αύξησε τον συνολικό αριθμό ανασηκώσεων τόσο στα υποκείμενα του MA ($p<0,01$) όσο και στα υποκείμενα που δεν είχαν υποστεί MA ($p<0,05$). (Σχήμα 1η)



Σχήμα 1. Δοκιμασία υπερυψωμένου λαβυρίνθου. (α) χρόνος παραμονής στους ανοιχτούς βραχίονες, (β) χρόνος παραμονής στους κλειστούς βραχίονες, (γ) χρόνος παραμονής στο κέντρο, (δ) αριθμός ανασηκώσεων, (ε) αριθμός στάσεων επιμήκυνσης σώματος, (στ) ποσοστό % προστατευμένων στάσεων επιμήκυνσης σώματος, (ζ) αριθμός βυθίσεων κεφαλής, (η) ποσοστό % προστατευμένων βυθίσεων κεφαλής. Ο αστερίσκος (*) υποδηλώνει μία στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (χωρίς MA-χωρίς άσκηση- ατομικά & ζεύγη), $*p<0.05$, $**p<0.01$, $***p<0.001$. Η δίεση (#) υποδηλώνει μία στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με την ομάδα: MA-χωρίς άσκηση-ατομικά & ζεύγη. $##p<0.01$, $###p<0.001$.

5.2. Δοκιμασία κοινωνικής αλληλεπίδρασης και κοινωνικής μνήμης

5.2.1. Κοινωνική αλληλεπίδραση

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για τη συμπεριφορά ακολούθησης/προσέγγισης του εισβολέα έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες x συνθήκες στέγασης* [$F(1,72)=9,658, p<0,05$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του MA εμφάνισαν σημαντικά μικρότερο αριθμό προσέγγισης/ακολούθησης του εισβολέα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,001$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες αύξησε τον αριθμό αυτόν στα υποκείμενα του MA ($p<0,001$). Επιπλέον, τα υποκείμενα που στεγάζονταν σε ζεύγη εμφάνισαν σημαντικά αυξημένο αριθμό προσεγγίσεων σε σχέση με αυτά που στεγάζονταν ατομικά ($p<0,05$). (Σχήμα 2α)

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για τη συμπεριφορά σωματικής επαφής με τον εισβολέα έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες x συνθήκες στέγασης* [$F(1,72)=7,981, p<0,05$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του MA εμφάνισαν σημαντικά μικρότερο αριθμό σωματικών επαφών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,001$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες αύξησε τον αριθμό αυτόν στα υποκείμενα του MA ($p<0,001$). Επιπλέον, τα υποκείμενα που στεγάζονταν σε ζεύγη εμφάνισαν σημαντικά αυξημένο αριθμό σωματικών επαφών σε σχέση με αυτά που στεγάζονταν ατομικά ($p<0,01$). (Σχήμα 2β)

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για τη συμπεριφορά αποφυγής του εισβολέα έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες x συνθήκες στέγασης* [$F(1,72)=10,999, p<0,01$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του MA εμφάνισαν σημαντικά αυξημένο αριθμό αποφυγών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,01$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες μείωσε τον αριθμό αυτόν στα υποκείμενα του MA ($p<0,01$). Επιπλέον, τα υποκείμενα που στεγάζονταν σε ζεύγη εμφάνισαν σημαντικά μειωμένο αριθμό αποφυγής σε σχέση με αυτά που στεγάζονταν ατομικά ($p<0,05$). (Σχήμα 2γ)

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για τη συμπεριφορά εξερεύνησης του εισβολέα έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες x συνθήκες στέγασης* [$F(1,72)=6,989, p<0,05$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του

ΜΑ εμφάνισαν σημαντικά μικρότερο αριθμό εξερευνήσεων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,01$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες αύξησε τον αριθμό αυτόν στα υποκείμενα του ΜΑ ($p < 0,01$). Επιπλέον, τα υποκείμενα που στεγάζονταν σε ζεύγη εμφάνισαν σημαντικά αυξημένο αριθμό εξερευνήσεων του εισβολέα σωματικών επαφών σε σχέση με αυτά που στεγάζονταν ατομικά ($p < 0,05$). (Σχήμα 2δ)

5.2.2. Κοινωνική μνήμη

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για τον κοινωνικό διαχωρισμό έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες* [$F(1,72)=8,597$, $p < 0,001$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του ΜΑ εμφάνισαν σημαντικά μειωμένο κοινωνικό διαχωρισμό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,01$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες αύξησε τον κοινωνικό διαχωρισμό τόσο στα υποκείμενα του ΜΑ ($p < 0,01$) όσο και στα υποκείμενα που δεν είχαν υποστεί ΜΑ ($p < 0,05$). (Σχήμα 2ε)

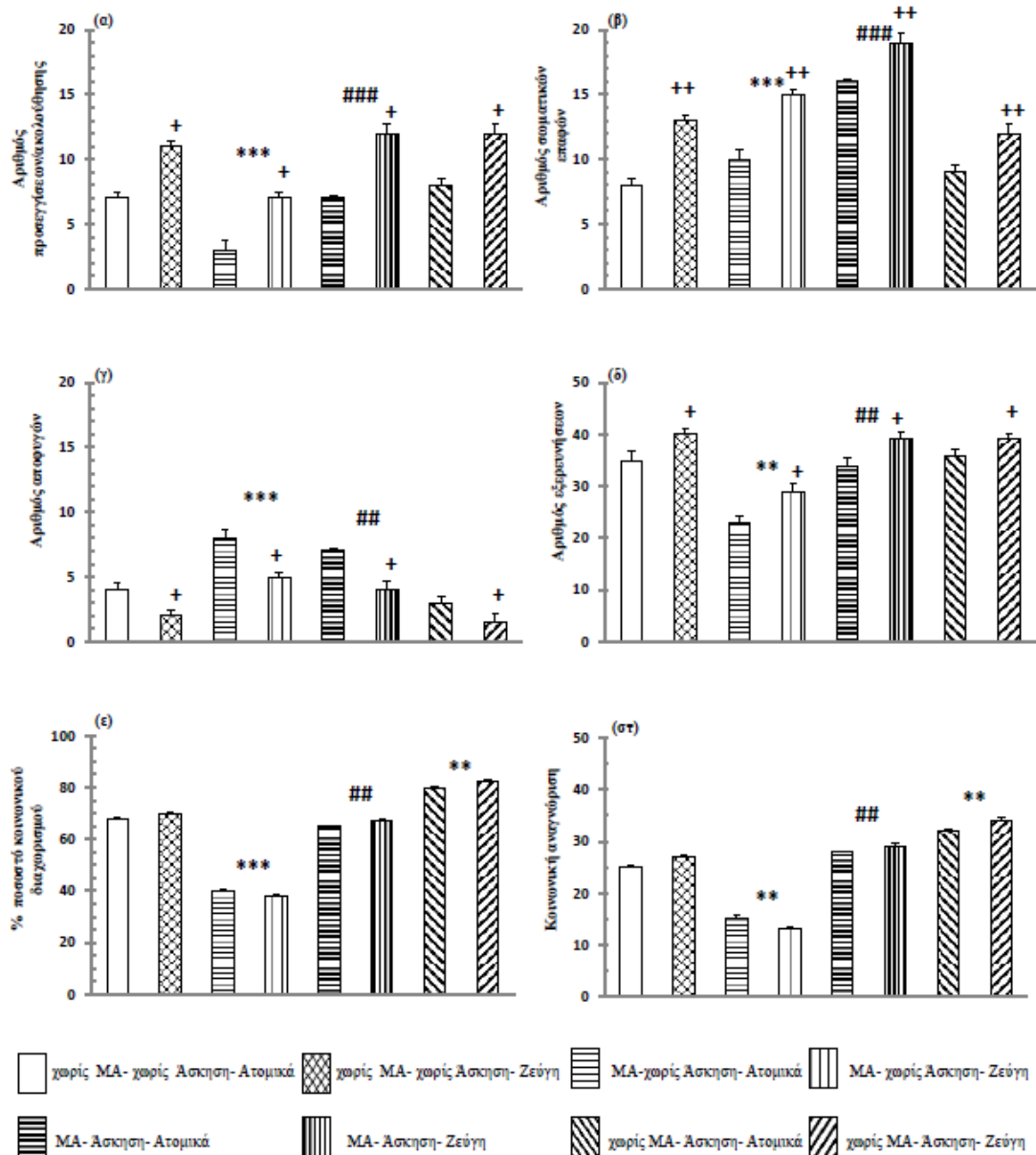
Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για την κοινωνική αναγνώριση έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες* [$F(1,72)=10,458$, $p < 0,01$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του ΜΑ εμφάνισαν σημαντικά μειωμένη κοινωνική αναγνώριση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,001$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες αύξησε την κοινωνική αναγνώριση τόσο στα υποκείμενα του ΜΑ ($p < 0,01$) όσο και στα υποκείμενα που δεν είχαν υποστεί ΜΑ ($p < 0,01$). (Σχήμα 2στ)

5.3. Δοκιμασία εξαναγκασμένης κολύμβησης

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για το χρόνο ακινησίας έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες* [$F(1,72)= 10,188$, $p < 0,001$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του ΜΑ εμφάνιζαν περισσότερο χρόνο ακινησίας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,001$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες μείωσε το χρόνο ακινησίας τόσο στα υποκείμενα του ΜΑ ($p < 0,01$) όσο και στα υποκείμενα που δεν είχαν υποστεί ΜΑ ($p < 0,01$). (Σχήμα 3α)

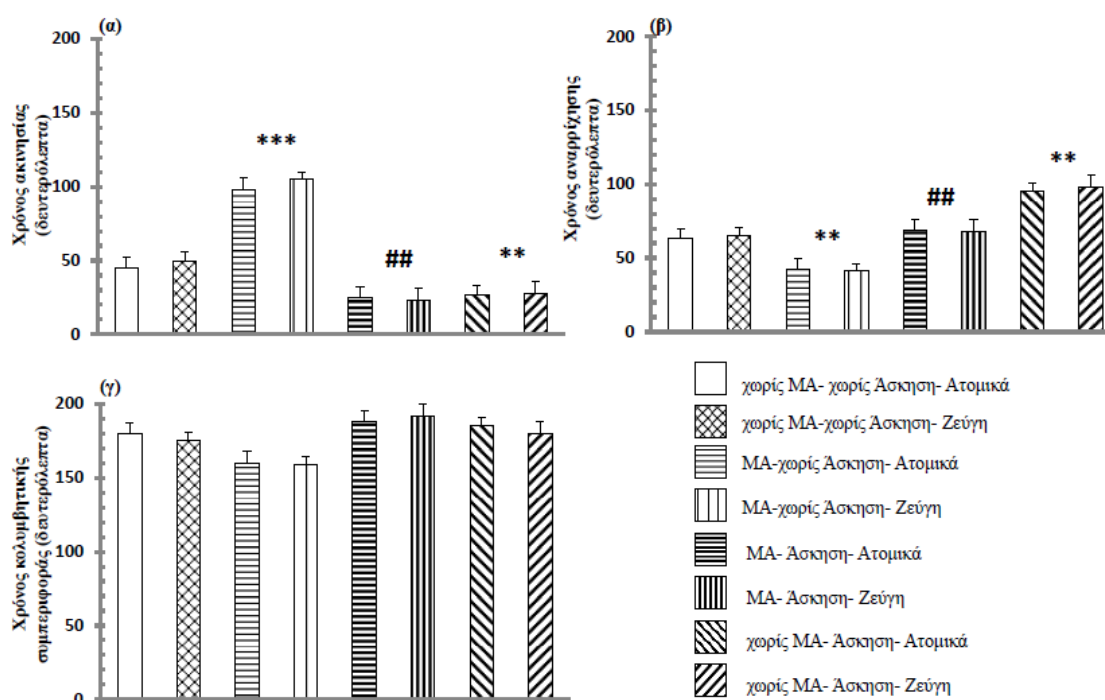
Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για το χρόνο αναρρίχησης έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες* [$F(1,72)= 5,255$, $p < 0,01$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του ΜΑ εμφάνιζαν λιγότερο χρόνο αναρρίχησης

σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,01$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες αύξησε τον χρόνο αναρρίχησης τόσο στα υποκείμενα του MA ($p < 0,01$) όσο και στα υποκείμενα που δεν είχαν υποστεί MA ($p < 0,01$). (Σχήμα 3β)



Σχήμα 2. Δοκιμασία κοινωνικής αλληλεπίδρασης και κοινωνικής αναγνώρισης. (α) αριθμός προσεγγίσεων/ακολουθήσεων, (β) αριθμός σωματικών επαφών, (γ) αριθμός αποφυγών του εισβολέα, (δ) αριθμός εξερευνήσεων του εισβολέα, (ε) ποσοστό % του κοινωνικού διαχωρισμού (στ) κοινωνική αναγνώριση. Ο αστερίσκος (*) υποδηλώνει μία στατιστικά σημαντική διαφορά των ομάδων που στεγάζονταν ατομικά με την ομάδα ελέγχου (χωρίς MA- χωρίς άσκηση- ατομικά) και των ομάδων που στεγάζονταν σε ζεύγη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (χωρίς MA- χωρίς άσκηση- ζεύγη), $**p < 0,01$, $***p < 0,001$. Η δίεση (#) υποδηλώνει μία στατιστικά σημαντική διαφορά των ομάδων που στεγάζονταν ατομικά με την ομάδα MA- χωρίς άσκηση- ατομικά, και των ομάδων που στεγάζονταν σε ζεύγη συγκριτικά με την ομάδα: MA- χωρίς άσκηση- ζεύγη. $##p < 0,01$, $###p < 0,001$. Το συν (+) υποδηλώνει μία στατιστικά σημαντική διαφορά των ομάδων που στεγάζονταν ατομικά συγκριτικά με τις αντίστοιχες ομάδες που στεγάζονταν σε ζεύγη, $+p < 0,05$, $++p < 0,01$.

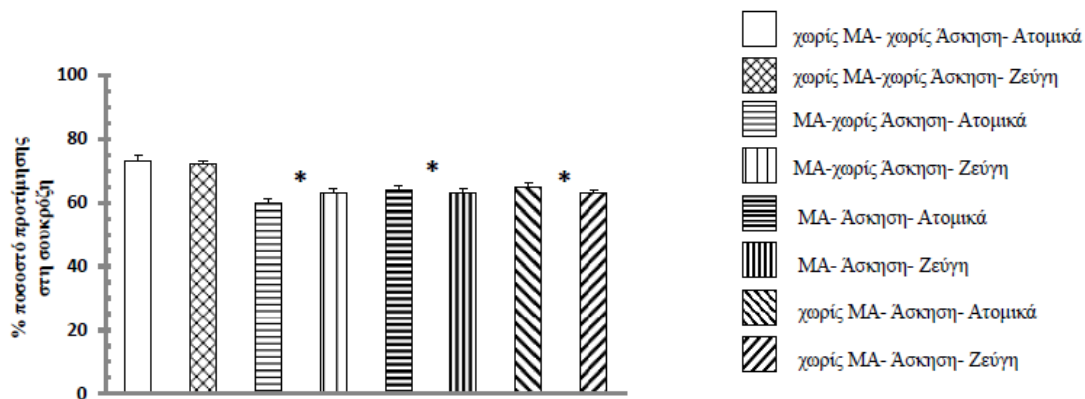
Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για το χρόνο κολυμβητικής συμπεριφοράς δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών [$F(1,72)= 0.944, p>0,05$]. (Σχήμα 3γ)



Σχήμα 3. Δοκιμασία εξαναγκασμένης κολύμβησης. (α) χρόνος ακινησίας, (β) χρόνος αναρρίχησης, (γ) χρόνος κολύμβησης. Ο αστερίσκος (*) υποδηλώνει μία στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (χωρίς MA-χωρίς άσκηση- ατομικά & ζεύγη), $**p<0.01$, $***p<0.001$. Η δίεση (#) υποδηλώνει μία στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με την ομάδα: MA-χωρίς άσκηση-ατομικά & ζεύγη. $##p<0.01$.

5.4. Δοκιμασία προτίμησης σουκρόζης

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για την προτίμηση στη σουκρόζη έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες* [$F(1,72)= 6.442, p<0,01$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του MA εμφάνισαν λιγότερη προτίμηση στη σουκρόζη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,05$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες μείωσε την προτίμηση της σουκρόζης στα υποκείμενα που δεν είχαν υποστεί MA ($p<0,05$). (Σχήμα 4)



Σχήμα 4. Δοκιμασία προτίμησης στη σουκρόζη. Ποσοστό % προτίμησης στη σουκρόζη. Ο αστερίσκος (*) υποδηλώνει μία στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (χωρίς MA-χωρίς άσκηση- ατομικά & ζεύγη), $*p<0.05$.

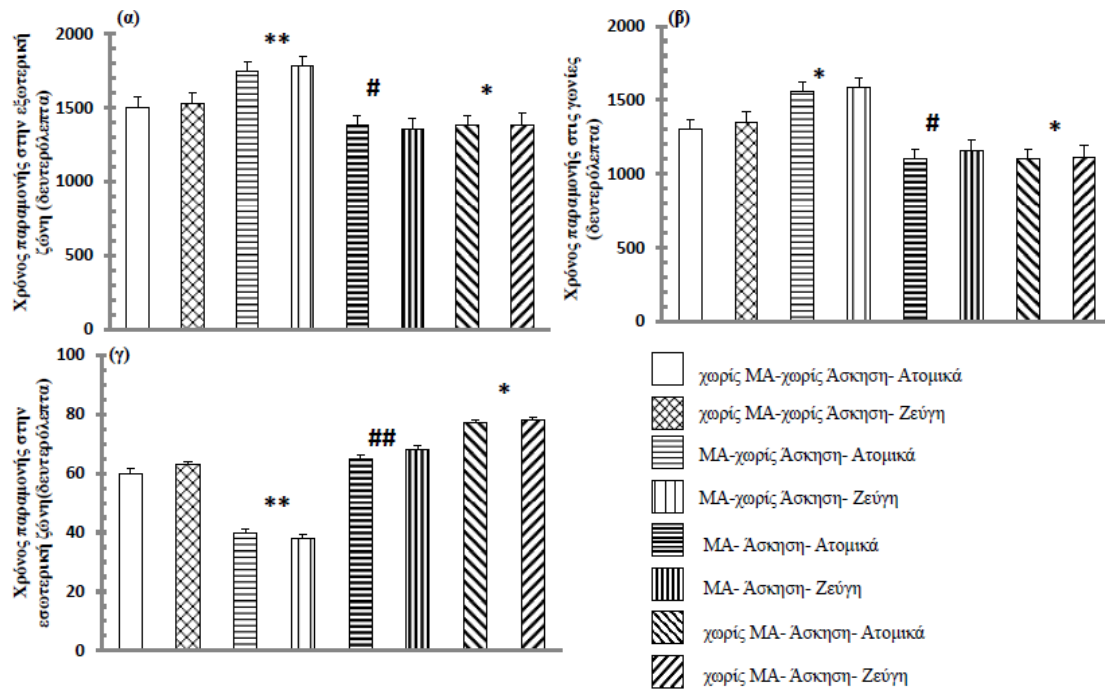
5.5. Δοκιμασία θιγμοταξίας

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για το χρόνο παραμονής στην εξωτερική ζώνη έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες* [$F(1,72)=7.416, p<0,01$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του MA εμφάνισαν αυξημένο χρόνο παραμονής στην εξωτερική ζώνη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,01$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες μείωσε τον χρόνο αυτόν τόσο στα υποκείμενα του MA ($p<0,05$) όσο και σε αυτά που δεν είχαν υποστεί MA ($p<0,05$). (Σχήμα 5α)

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για το χρόνο παραμονής στις γωνίες έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες* [$F(1,72)=6,981, p<0,05$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του MA εμφάνισαν αυξημένο χρόνο παραμονής στις γωνίες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,05$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες μείωσε τον χρόνο αυτόν τόσο στα υποκείμενα του MA ($p<0,05$) όσο και σε αυτά που δεν είχαν υποστεί MA ($p<0,05$). (Σχήμα 5β)

Η ανάλυση διακύμανσης τριπλής κατεύθυνσης για τον χρόνο παραμονής στην εσωτερική ζώνη έδειξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών *μητρικός αποχωρισμός x άσκηση στις ρόδες* [$F(1,72)=8.524, p<0,01$]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως τα υποκείμενα του MA εμφάνισαν μειωμένο χρόνο παραμονής στην εσωτερική ζώνη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

($p < 0,01$), ενώ η πρόσβαση στις ρόδες αύξησε τον χρόνο αυτόν τόσο στα υποκείμενα του MA ($p < 0,01$) όσο και σε αυτά που δεν είχαν υποστεί MA ($p < 0,05$). (Σχήμα 5γ)



Σχήμα 5. Δοκιμασία θιγμοταξίας. (α) χρόνος παραμονής στην εξωτερική ζώνη, **(β)** χρόνος παραμονής στις γωνίες, **(γ)** χρόνος παραμονής στην εσωτερική ζώνη. Ο αστερίσκος (*) υποδηλώνει μία στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (χωρίς MA-χωρίς άσκηση- ατομικά & ζεύγη), $*p < 0,05$, $**p < 0,01$. Η δίεση (#) υποδηλώνει μία στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με την ομάδα: MA-χωρίς άσκηση-ατομικά & ζεύγη. $\#p < 0,05$, $\#\#p < 0,01$.

6.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

6.1. Συμπεριφορά όμοια με την αγχώδη και αγχώλυση

Όπως έγινε σαφές από τα πειράματα του υπερυψωμένου λαβυρίνθου και της θιγμοταξίας, τα υποκείμενα που είχαν υποστεί MA εμφάνισαν συμπεριφορά που ομοιάζει με την αγχώδη. Πιο συγκεκριμένα, παρέμειναν περισσότερο χρόνο στους κλειστούς βραχίονες του υπερυψωμένου λαβυρίνθου και λιγότερο στους ανοιχτούς. Η εξερευνητική συμπεριφορά –όπως καταγράφηκε με το συνολικό αριθμό των στάσεων επιμήκυνσης, ανασηκώσεων και βυθίσεων κεφαλής- μειώθηκε, ενώ, το ποσοστό % των προστατευμένων στάσεων επιμήκυνσης και βυθίσεων κεφαλής –που υποδηλώνει- αγχώδη συμπεριφορά, αυξήθηκε. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, στη δοκιμασία της θιγμοταξίας, τα πειραματόζωα του MA παρέμειναν περισσότερο χρόνο στην εξωτερική ζώνη και τις γωνίες του πειραματικού κλωβού και λιγότερο στην εσωτερική ζώνη, επιδεικνύοντας αυξημένη συμπεριφορά όμοια με την αγχώδη. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που έχουν δείξει πως τα υποκείμενα του MA παραμένουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στους κλειστούς βραχίονες του υπερυψωμένου λαβυρίνθου (Troakes & Ingram, 2009),

Για τα ευρήματα αυτά μπορεί να σχετίζονται με δυσλειτουργική απαντητικότητα του άξονα HPA των υποκειμένων του MA και αυξημένη απελευθέρωση CORT έπειτα από έκθεση σε νέα, ετεροτυπικά στρεσογόνα ερεθίσματα (Daskalakis, et al., 2011) καθώς επίσης και με αυξημένα επίπεδα CRH σε μεσομεταιχμιακές περιοχές του εγκεφάλου των υποκειμένων που έχουν υποστεί MA (Heim & Nemeroff, 2001). Επιπλέον, τα αυξημένα βασικά επίπεδα NE που έχουν βρεθεί στην περιοχή του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου (Liu, Caldji, et al., 2000) και η μειωμένη απελευθέρωση NE σε περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος έπειτα από έκθεση σε στεσογόνα ερεθίσματα (Daniels, et al., 2004) στα υποκείμενα του MA παρέχουν ένα βιολογικό υπόβαθρο για το αγχώδες συμπεριφορικό προφίλ των υποκειμένων αυτών.

Στο βιολογικό αυτό υπόβαθρο μπορούμε να συμπεριλάβουμε και τη δυσλειτουργία του σεροτονινεργικού συστήματος που εμφανίζεται έπειτα από MA (Gartside, et al., 2003) (Neumaier, et al., 2002) και η οποία είναι όμοια με αυτή των ασθενών που πάσχουν από αγχώδεις διαταραχές. Παράλληλα, ο μειωμένος αριθμός θέσεων πρόσδεσης των υποδοχέων CBZ σε μεταιχμιακές περιοχές του εγκεφάλου

των υποκειμένων του MA (Liu, Caldji, et al., 2000) θα μπορούσαν να αποτελούν μία επιπλέον εξήγηση της αυξημένης αγχώδους συμπεριφοράς που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη, καθώς παρόμοια ελλείμματα στους εν λόγω υποδοχείς παρατηρούνται και σε ασθενείς με κρίσεις πανικού και PTSD (Bremner, Innis, et al., 2000; Sanacora, et al., 1999).

Ένα επιπλέον εύρημα των πειραμάτων του υπερυψωμένου λαβυρίνθου και της θιγμοταξίας που πραγματοποιήθηκαν είναι η επαγόμενη από την άσκηση στις ρόδες αγχόλυση. Πιο συγκεκριμένα, η έκθεση των πειραματοζώων σε χρόνια και εθελοντική άσκηση, μείωσε τον χρόνο παραμονής στους κλειστούς βραχίονες του λαβυρίνθου και αύξησε τον χρόνο παραμονής στους ανοιχτούς βραχίονες. Επιπλέον, η άσκηση αύξησε την εξερευνητική συμπεριφορά των πειραματοζώων, όπως φάνηκε από τον αυξημένο αριθμό στάσεων επιμήκυνσης, βυθίσεων κεφαλής και ανασηκώσεων, και μείωσε το ποσοστό % των προστατευμένων στάσεων επιμήκυνσης και βυθίσεων κεφαλής. Στη δοκιμασία της θιγμοταξίας, η άσκηση μείωσε το χρόνο παραμονής στις γωνίες και την εξωτερική ζώνη του πειραματικού κλωβού, ενώ αύξησε τον χρόνο παραμονής στην εσωτερική ζώνη.

Η αγχολυτική επίδραση της άσκησης εμφανίστηκε τόσο σε υποκείμενα που είχαν υποστεί MA όσο και σε αυτά που δεν είχαν υποστεί MA. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τις ήδη γνωστές αγχολυτικές δράσεις της άσκησης (Bjornebekk, et al., 2006; Stranahan, et al., 2008). Οι συμπεριφορικές αυτές επιδράσεις είναι πιθανό να οφείλονται στην μειορύθμιση των GR υποδοχέων σε περιοχές του ιπποκάμπου που παρατηρείται έπειτα από 4 εβδομάδες ελεύθερης πρόσβασης στις ρόδες (Zheng, et al., 2006) και στην αυξημένη απελευθέρωση των β-ενδορφινών (Colt, et al., 1981). Επιπλέον, οι αγχολυτικές επιδράσεις της άσκησης μπορεί να οφείλονται στα αυξημένα επίπεδα του ενζύμου υδροξυλάση της τρυπτοφάνης και στη συνεπαγόμενη αύξηση στην παραγωγή της σεροτονίνης (Lim, et al., 2001).

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, η αντιστάθμιση των αρνητικών πρώιμων εμπειριών με την παρουσία θετικών περιβαλλοντικών ερεθισμάτων αποτελεί ένα νέο θεραπευτικό στόχο για την πρόληψη αγχωδών διαταραχών. Σε συμπεριφορικό επίπεδο, η ενεργοποίηση του άξονα HPA που προκαλείται από την άσκηση, σε υποκείμενα που έχουν υποστεί MA είναι πιθανό να βοηθάει τα πειραματόζωα να συν-εξαρτούν τα φυσιολογικά συμπτώματα του στρες με καταστάσεις ασφάλειας και όχι με ερεθίσματα κινδύνου ή απειλής και ως εκ τούτου

να οδηγεί στη σταδιακή απευαισθητοποίηση της αυξημένης απαντητικότητας στο στρες (Smits, et al., 2008).

6.2. Καταθλιπτικό-μορφή συμπεριφορά και αντικαταθλιπτικές δράσεις

Στη δοκιμασία της εξαναγκασμένης κολύμβησης, τα υποκείμενα που είχαν υποστεί ΜΑ εμφάνισαν ένα καταθλιπτικό-μορφο συμπεριφορικό προφίλ. Πιο συγκεκριμένα, η διάρκεια της ακινησίας κατά την πειραματική διαδικασία ήταν αυξημένη στα υποκείμενα του ΜΑ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αντιθέτως, η ενεργητική συμπεριφορά αναρρίχησης εμφανίστηκε σημαντικά μειωμένη στα υποκείμενα αυτά. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες στις οποίες το πρότυπο της εξαναγκασμένης κολύμβησης ακολούθησε την έκθεση σε έναν ετεροτυπικό στρεσογόνο παράγοντα (στρες περιορισμού) (Marais, et al., 2008). Στη δοκιμασία προτίμησης της σουκρόζης, τα υποκείμενα που είχαν υποστεί ΜΑ εμφάνισαν ένα επιπλέον καταθλιπτικό σύμπτωμα, την ανηδονία, όπως έγινε σαφές από τη μειωμένη προτίμηση στη σουκρόζη. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει προηγούμενα ερευνητικά δεδομένα (Oines, et al., 2012).

Η καταθλιπτικό-μορφή συμπεριφορά των πειραματοζώων είναι πιθανό να σχετίζεται με τη μειωμένη συναπτική ανάπτυξη του ιπποκάμπου καθώς επίσης και με τη μειωμένη νευρογένεση. Προηγούμενα ερευνητικά δεδομένα σε πειραματόζωα του ΜΑ εντοπίζουν μειωμένα επίπεδα BDNF στην περιοχή του ιπποκάμπου (Roceri, et al., 2002) και μειωμένο ρυθμό γέννησης νέων νευρώνων (Lajud, et al., 2012), ενώ ο αριθμός των ανώριμων νευρώνων της περιοχής αυτής εμφανίζεται μειωμένος στα πειραματόζωα αυτά κατά την ενήλικη ζωή (Mirescu, et al., 2004). Ο μειωμένος όγκος της δομής του ιπποκάμπου αποτελεί ένα από τα χαρακτηριστικά των ασθενών με κατάθλιψη (Sheline, 1996). Η αυξημένη απελευθέρωση NE (Wong, et al., 2000), η δυσλειτουργική σεροτονινεργική δραστηριότητα (Owens & Nemeroff, 1994) και ο μειωμένος αριθμός GABA_A υποδοχέων στο μετωπιαίο φλοιό πειραματοζώων που είχαν υποστεί ΜΑ (Caldji, et al., 2000) παρέχουν ένα πιθανό νευροβιολογικό υπόβαθρο για την καταθλιπτικό-μορφή συμπεριφορά που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη.

Σε ό,τι αφορά την ανηδονία, επιπλέον πιθανή εξήγηση αποτελεί η δυσλειτουργία του μεσομεταιχμιακού συστήματος των πειραματοζώων του ΜΑ.

Αυτό συμφωνεί και με ευρήματα που υποστηρίζουν πως τα υποκείμενα αυτά αυτοχορηγούν μεγαλύτερες ποσότητες αιθυλικής αλκοόλης (Ploj, et al., 2003) και ψυχοδιεγερτικών (Koob, et al., 1998) γεγονός που ενδεχομένως σχετίζεται με το μειωμένο mRNA για τους D₃ υποδοχείς (Brake, et al., 2004) και τα μειωμένα επίπεδα του DAT που εμφανίζονται στα υποκείμενα αυτά (Meaney, et al., 2002).

Στην περίπτωση της καταθλιπτικό-μορφης συμπεριφοράς, η άσκηση στις ρόδες φαίνεται πως είχε αντικαταθλιπτικές δράσεις. Πιο συγκεκριμένα, έπειτα από έκθεση σε χρόνια και εθελοντική άσκηση, η διάρκεια της ακινησίας μειώθηκε σημαντικά ενώ αυξήθηκε η διάρκεια της αναρρίχησης τόσο στα υποκείμενα που είχαν υποστεί MA, όσο και σε αυτά που δεν είχαν υποστεί. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με ευρήματα που υποστηρίζουν πως η σωματική άσκηση έχει αντικαταθλιπτικές επιδράσεις όμοιες με αυτές των αντικαταθλιπτικών και της ψυχοθεραπείας και οι οποίες σχετίζονται με τον αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό που παρατηρείται στην περιοχή του ιπποκάμπου (Bjornebekk, et al., 2005). Επιπλέον, η σωματική άσκηση έχει βρεθεί πως αυξάνει τα επίπεδα του BDNF ο οποίος με τη σειρά του αυξάνει την επιβίωση των νέων νευρώνων στην περιοχή του ιπποκάμπου (Lowenstein & Arsenault, 1996a). Επιπρόσθετο ρόλο σε όλα αυτά φαίνεται πως ασκεί και η σεροτονίνη τα επίπεδα της οποίας επηρεάζουν τη νευρογένεση. Η άσκηση οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης στην περιοχή του ιπποκάμπου (Chaouloff, et al., 1989), η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αύξηση της νευρογένεσης (Brezun & Daszuta, 2000).

Σε ό,τι αφορά την προτίμηση στη σουκρόζη, η άσκηση δεν είχε κάποια επίδραση στα υποκείμενα που είχαν υποστεί MA, ενώ μείωσε την κατανάλωση της σουκρόζης στα πειραματόζωα που δεν είχαν υποστεί MA. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες που υποστηρίζουν πως η πρότερη έκθεση σε άσκηση με ρόδες μειώνει την κατανάλωση της σουκρόζης (Satvat & Eikelboom, 2006), ενώ διαφωνεί με άλλες που υποστηρίζουν πως η άσκηση αυξάνει την ενισχυτική δράση της σουκρόζης (Belke, 2006). Για τη διαφωνία αυτή πιθανώς ευθύνεται η διαφορετική διάρκεια της άσκησης και η διαφορετική συγκέντρωση της σουκρόζης καθώς έχει βρεθεί πως ο χρόνος άσκησης στις ρόδες επιδρά διαφορετικά στις ποικίλες συγκεντρώσεις της σουκρόζης (Belke & Hancock, 2003).

6.3. Κοινωνική συμπεριφορά και κοινωνική μνήμη

6.3.1. Κοινωνική συμπεριφορά

Στη δοκιμασία της κοινωνικής αλληλεπίδρασης, τα υποκείμενα που είχαν υποστεί ΜΑ εμφάνισαν σημαντικά μειωμένη προσέγγιση/ακολουθήση, και λιγότερες σωματικές επαφές και εξερευνήσεις του εισβολέα. Αντίθετα, στα υποκείμενα αυτά εμφανίστηκε αυξημένη η κοινωνική αποφυγή. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες που υποστηρίζουν πως ο μητρικός αποχωρισμός κατά την πρώιμη ηλικία οδηγεί σε ελλείμματα στην κοινωνική συμπεριφορά κατά την ενήλικη ζωή (Veenema, 2012). Έχει βρεθεί πως τα υποκείμενα του ΜΑ εμφανίζουν μειωμένο κοινωνικό παιχνίδι και αυξημένη επιθετικότητα (Veenema & Neumann, 2009). Η κοινωνική αλληλεπίδραση της μητέρας με τα νεογνά θεωρείται απαραίτητη για την ανάπτυξη των κοινωνικών δεξιοτήτων και την προσαρμογή των νεογνών στις εκάστοτε περιβαλλοντικές συνθήκες (Champagne, 2008). Συνεπώς, είναι λογικό να υποτεθεί πως τα άτομα που στερούνται την παρουσία της μητέρας δεν αναπτύσσουν πλήρως τις κοινωνικές τους δεξιότητες. Ένας πιθανός μηχανισμός για τα κοινωνικά ελλείμματα είναι οι αλλαγές που επάγονται από τον ΜΑ στα συστήματα της ωκυτοκίνης και της αγγειοπρεσίνης. Είναι γνωστό πως η ωκυτοκίνη προάγει την κοινωνική εμπιστοσύνη και το κοινωνικό παιχνίδι (Kosfeld, Heinrichs, Zak, Fischbacher, & Fehr, 2005) ενώ η αγγειοπρεσίνη ρυθμίζει την κοινωνική επιθετικότητα και το κοινωνικό άγχος (Gobrogge, Liu, Young, & Wang, 2009). Ο ΜΑ έχει βρεθεί πως μειώνει την παραγωγή ωκυτοκίνης σε περιοχές όπως η αμυγδαλή (Oreland, Gustafsson-Ericson, & Nylander, 2010) ενώ αυξάνει την παραγωγή αγγειοπρεσίνης σε περιοχές όπως ο παρακοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου (Veenema, Blume, Niederle, Buwalda, & Neumann, 2006).

Η κοινωνική απομόνωση φαίνεται πως επηρέασε την κοινωνική συμπεριφορά των πειραματοζώων. Τα υποκείμενα που στεγάζονταν ατομικά εμφάνισαν μειωμένο αριθμό προσεγγίσεων/ακολουθήσης, σωματικής επαφής και εξερεύνησης του εισβολέα, ενώ ο αριθμός των κοινωνικών αποφυγών αυξήθηκε. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε αντίθεση με ερευνητικά αποτελέσματα προηγούμενων μελετών που υποστηρίζουν πως η κοινωνική απομόνωση αυξάνει την κοινωνική συμπεριφορά και το κοινωνικό παιχνίδι καθώς επίσης και τις ενισχυτικές ιδιότητες της κοινωνικής αλληλεπίδρασης (Shoji & Mizoguchi, 2011; Varlinskaya, Spear, & Spear, 1999). Καθώς όμως η ηλικία έναρξης της κοινωνικής απομόνωσης ήταν μεγαλύτερη και η

διάρκεια της ήταν μικρότερη συγκριτικά με την παρούσα μελέτη, υποθέτουμε πως βραχυπρόθεσμα, η κοινωνική απομόνωση αυξάνει την επιθυμία του υποκειμένου για κοινωνική αλληλεπίδραση, ενώ μακροπρόθεσμα, οδηγεί σε αυξημένο κοινωνικό άγχος και μειωμένη διάθεση για κοινωνική αλληλεπίδραση.

Η άσκηση στις ρόδες επηρέασε την κοινωνική συμπεριφορά, αυξάνοντας τον αριθμό των προσεγγίσεων/ ακολούθησης, σωματικής επαφής και εξερεύνησης του εισβολέα ενώ μείωσε τον αριθμό των κοινωνικών αποφυγών. Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε στα υποκείμενα που είχαν υποστεί ΜΑ. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με προηγούμενα ευρήματα που υποστηρίζουν πως η χρόνια άσκηση στις ρόδες αυξάνει την κοινωνική εξερεύνηση και μειώνει την κοινωνική αποφυγή. Η επίδραση αυτή φαίνεται πως σχετίζεται με τις αγχολυτικές δράσεις της άσκησης και την ανθεκτικότητα που δημιουργεί στην παρουσία απρόβλεπτων στρεσογόνων ερεθισμάτων μέσω της προσαρμογής του άξονα HPA (Greenwood, Loughridge, Sadaoui, Christianson, & Fleshner, 2012). Τα αυξημένα επίπεδα του BDNF που επάγονται από την άσκηση στις ρόδες στην περιοχή του ιπποκάμπου φαίνεται να αποτελούν σημαντικό παράγοντα για τις συμπεριφορικές αυτές επιδράσεις της άσκησης (Vaynman, et al., 2004).

6.3.2. Κοινωνική μνήμη

Στη δοκιμασία της κοινωνικής μνήμης, τα υποκείμενα που είχαν υποστεί ΜΑ εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό κοινωνικού διαχωρισμού ενώ και η κοινωνική αναγνώριση εμφανίστηκε σημαντικά μειωμένη. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με προηγούμενα ευρήματα που υποστηρίζουν πως ο ΜΑ επάγει γνωστικά ελλείμματα στις δοκιμασίες του λαβυρίνθου σε σχήμα Υ και της αναγνώρισης αντικειμένου (Niwa, et al., 2011), γεγονός που πιθανώς σχετίζεται με την μειωμένη νευρογένεση στον ιππόκαμπο (Lajud, et al., 2012).

Η άσκηση στις ρόδες αύξησε το ποσοστό κοινωνικού διαχωρισμού και βελτίωσε την κοινωνική αναγνώριση τόσο σε υποκείμενα που είχαν υποστεί ΜΑ, όσο και σε αυτά που δεν είχαν υποστεί. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες που υποστηρίζουν πως η χρόνια άσκηση εξισορροπεί τα γνωστικά ελλείμματα που παρατηρούνται έπειτα από εγκεφαλική βλάβη (Griesbach, et al.,

2009) ενώ βελτιώνει τις διεργασίες της μνήμης και της μάθησης (Grace, et al., 2009), γεγονός που φαίνεται να σχετίζεται με την αυξημένη νευρογένεση στην περιοχή του ιπποκάμπου.

Συμπερασματικά, ο MA κατά την πρώιμη ηλικία οδήγησε στην εμφάνιση καταθλιπτικόμορφης συμπεριφοράς και συμπεριφοράς που ομοιάζει με την αγχώδη, ενώ παρουσιάστηκαν ελλείμματα στην κοινωνική συμπεριφορά και την κοινωνική μνήμη κατά την ενήλικη ζωή των πειραματοζώων. Τα ευρήματα αυτά, συμφωνούν, ως επί το πλείστον, με προηγούμενα ερευνητικά δεδομένα και είναι συνεπή με τις νευροβιολογικές αλλαγές που παρατηρούνται τόσο σε πειραματόζωα που έχουν υποστεί MA όσο και σε καταθλιπτικούς ασθενείς και ασθενείς με αγχώδεις διαταραχές.

Αν και υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν πως η κοινωνική απομόνωση οδηγεί σε νευροβιολογικές αλλαγές που αυξάνουν την ευαλωτότητα των πειραματοζώων στην εμφάνιση καταθλιπτικόμορφης συμπεριφοράς και συμπεριφοράς όμοιας με την αγχώδη (Lukkes, Engelman, Zelin, Hale, & Lowry, 2012) στην παρούσα εργασία δεν εμφανίστηκαν διαφορές στα υποκείμενα που στεγάζονταν ατομικά συγκριτικά με αυτά που στεγάζονταν σε ζεύγη. Ωστόσο, τα κοινωνικώς απομονωμένα υποκείμενα εμφάνισαν μειωμένη κοινωνική συμπεριφορά και αυξημένη αποφυγή, σε αντίθεση με τα ήδη γνωστά δεδομένα από τη βιβλιογραφία. Για τις διαφορές αυτές, πιθανολογούμε πως ευθύνεται η διαφορετική έναρξη και διάρκεια της κοινωνικής απομόνωσης.

Τέλος, η άσκηση στις ρόδες φαίνεται πως ανέστρεψε τα ελλείμματα που εμφανίστηκαν στην ενήλικη ζωή τόσο των υποκειμένων που είχαν υποστεί MA, όσο και αυτών που ανατράφηκαν σε συνθήκες κοινωνικής απομόνωσης. Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με τις ήδη γνωστές αγχολυτικές και αντικαταθλιπτικές επιδράσεις της άσκησης καθώς επίσης και με τη θετική επίδραση που έχει βρεθεί ότι ασκεί στις γνωστικές λειτουργίες. Τα δεδομένα της παρούσας εργασίας ενισχύουν την άποψη πως η άσκηση μπορεί να αποτελέσει μία νέα, μη φαρμακολογική προσέγγιση για την πρόληψη της εμφάνισης αγχωδών διαταραχών

και διαταραχών της διάθεσης, ενώ θα μπορούσε να αξιοποιηθεί και συμπληρωματικά για τη θεραπεία των διαταραχών αυτών.

7.ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Επιδημιολογικές μελέτες εμφανίζουν τις τραυματικές εμπειρίες κατά την παιδική ηλικία ως παράγοντα επικινδυνότητας για την εμφάνιση αγχώδων διαταραχών και διαταραχών της διάθεσης. Αντιθέτως, η σωματική άσκηση φαίνεται πως επάγει μία σειρά αντικαταθλιπτικών και αγχολυτικών επιδράσεων ενώ μεγάλη θεωρείται η συμβολή της και στην πρόληψη της εμφάνισης ψυχικών διαταραχών. Όμοια, στους επίμυες, ο μητρικός αποχωρισμός (ΜΑ) κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο, δρα ως στρεσογόνο παράγοντας και σχετίζεται με μία σειρά από συναισθηματικά και γνωστικά ελλείμματα κατά την ενήλικη ζωή. Παρά το γεγονός ότι πολλές είναι οι μελέτες που υποστηρίζουν πως ένα εμπλουτισμένο σε ερεθίσματα περιβάλλον δύναται να αναστρέψει τα ελλείμματα αυτά, ο ρόλος της σωματικής άσκησης- η οποία αποτελεί μία από τις συνιστώσες του εμπλουτισμένου περιβάλλοντος- δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν η μελέτη των επιδράσεων του ΜΑ σε συναισθηματικές και γνωστικές συνιστώσες της συμπεριφοράς κατά την ενήλικη ζωή, σε συνδυασμό με την πιθανή αναστροφή των επιδράσεων αυτών από την εκούσια χρόνια σωματική άσκηση. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν άρρενες επίμυες Sprague Dawley οι οποίοι χωρίστηκαν τυχαία σε οχτώ ομάδες: υποκείμενα που υπέστησαν ΜΑ, στεγάζονταν ατομικά και τοποθετήθηκαν σε κλουβιά με ρόδες, υποκείμενα που υπέστησαν ΜΑ, στεγάζονταν ατομικά και τοποθετήθηκαν σε κλουβιά χωρίς ρόδες, υποκείμενα που δεν υπέστησαν ΜΑ, στεγάζονταν ατομικά και τοποθετήθηκαν σε κλουβιά με ρόδες, υποκείμενα που δεν υπέστησαν ΜΑ, στεγάζονταν ατομικά και τοποθετήθηκαν σε κλουβιά χωρίς ρόδες, υποκείμενα που υπέστησαν ΜΑ, στεγάζονταν σε ζεύγη και τοποθετήθηκαν σε κλουβιά με ρόδες, υποκείμενα που υπέστησαν ΜΑ, στεγάζονταν σε ζεύγη και τοποθετήθηκαν σε κλουβιά χωρίς ρόδες, υποκείμενα που υπέστησαν ΜΑ, στεγάζονταν σε ζεύγη και τοποθετήθηκαν σε κλουβιά χωρίς ρόδες, υποκείμενα που δεν υπέστησαν ΜΑ, στεγάζονταν σε ζεύγη και τοποθετήθηκαν σε κλουβιά χωρίς ρόδες. Η καταθλιπτικόμορφη συμπεριφορά, η όμοια με την αγχώδη συμπεριφορά, η κοινωνική συμπεριφορά και η κοινωνική μνήμη μελετήθηκαν με τη χρήση των δοκιμασιών του υπερυψωμένου λαβυρίνθου, της θιγμοταξίας, της εξαναγκασμένης κολύμβησης, της προτίμησης στη σουκρόζη, της κοινωνικής μνήμης και της κοινωνικής αναγνώρισης. Τα υποκείμενα που είχαν υποστεί ΜΑ εμφάνισαν

καταθλιπτικόμορφη συμπεριφορά και συμπεριφορά όμοια με την αγχώδη κατά την ενήλικη ζωή. Η άσκηση στις ρόδες αύξησε τον χρόνο παραμονής στους ανοιχτούς βραχίονες του υπερυψωμένου λαβυρίνθου και την εξερευνητική συμπεριφορά των πειραματοζώων (ανασηκώσεις, βυθίσεις κεφαλής, στάσεις επιμήκυνσης σώματος), μείωσε τον χρόνο παραμονής στην εξωτερική ζώνη και τις γωνίες του ανοιχτού πεδίου, ενώ μείωσε την ακινησία και αύξησε την αναρρίχηση στη δοκιμασία της εξαναγκασμένης κολύμβησης, επιδεικνύοντας αγχολυτικές και αντικαταθλιπτικές δράσεις. Ο ΜΑ και η κοινωνική απομόνωση οδήγησαν σε κοινωνικά και γνωστικά ελλείμματα κατά την ενήλικη ζωή. Η άσκηση στις ρόδες ανέστρεψε τα ελλείμματα αυτά αυξάνοντας την σωματική επαφή και την εξερεύνηση του εισβολέα, ενώ βελτίωσε σημαντικά την κοινωνική αναγνώριση. Τα αποτελέσματα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα πως η άσκηση στις ρόδες μπορεί να αναστρέψει τις συναισθηματικές και κοινωνικές επιπτώσεις του ΜΑ ενώ ενισχύει την άποψη πως η σωματική άσκηση μπορεί να αξιοποιηθεί συμπληρωματικά στη θεραπευτική αντιμετώπιση των αγχωδών διαταραχών και των διαταραχών της διάθεσης.

8.ABSTRACT

Human research shows that childhood traumas are associated with an increased risk for mood and anxiety disorders. On the other hand, there is evidence that exercise helps to prevent and to ameliorate anxiety and depression. Likewise, in rats, maternal separation (MS) during early postnatal period, functions as a stressor and has been associated with emotional and social deficits in adulthood. Although several studies have shown that environmental enrichment overcomes behavioral deficits and depressive-like behavior induced by stress, the specific role of physical exercise, commonly used as enrichment stimulus in such studies, is not fully understood. In the present study we tested the effects of MS on emotional and social aspects of behavior in adulthood, combined with the examination of potential reversibility of such deficits by chronic wheel-running (WR). Male Sprague Dawley rats were divided in eight groups: MS - free access to WR-individually housed, MS-free access to WR-grouped housed, MS - no access to WR- individually housed, MS-no access to WR- grouped housed, nonMS - free access to WR- individually housed, nonMS- free access to WR- grouped housed, non MS- no access to WR- individually housed, nonMS - no access to WR- grouped housed. Anxiety-like behavior, depressive-like behavior, social behavior and social memory were tested using the elevated plus maze (EPM), thigmotaxis, forced-swim test (FST), sucrose preference, social interaction (SI) and social recognition (SR) tasks. MS rats showed increased anxiety- and depressive-like behaviors in adulthood. WR increased the time spent in the open arms and the exploratory behavior in the EPM (rearing, SAPs and head dips), decreased the time spent in the outer zone and the corners of the open field, while it decreased the immobility and increased the climbing in FST, showing anxiolytic and antidepressant actions. Moreover, MS and social isolation lead to social behavior and recognition deficits in adulthood. WR reversed those effects by decreasing social avoidance and increasing the contact behavior and exploration, while significantly improving social discrimination. These results suggest that WR overcomes early life stress-induced emotional and social impairments and provide further support to the hypothesis that exercise may be used as an adjunct to treatment of anxiety and mood disorders.

9.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Abraham, I. M., Harkany, T., Horvath, K. M., & Luiten, P. G. (2001). Action of glucocorticoids on survival of nerve cells: promoting neurodegeneration or neuroprotection? *J Neuroendocrinol*, *13*(9), 749-760
- Agid, O., Kohn, Y., & Lerer, B. (2000). Environmental stress and psychiatric illness. *Biomed Pharmacother*, *54*(3), 135-141
- Agid, O., Shapira, B., Zislin, J., Ritsner, M., Hanin, B., Murad, H., . . . Lerer, B. (1999). Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, *4*(2), 163-172
- Aisa, B., Gil-Bea, F. J., Marcos, B., Tordera, R., Lasheras, B., Del Rio, J., & Ramirez, M. J. (2009). Neonatal stress affects vulnerability of cholinergic neurons and cognition in the rat: involvement of the HPA axis. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(10), 1495-1505
- Amat, J., Baratta, M. V., Paul, E., Bland, S. T., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2005). Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat Neurosci*, *8*(3), 365-371
- Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2004). Delayed effects of early stress on hippocampal development. *Neuropsychopharmacology*, *29*(11), 1988-1993
- Baker, D. G., West, S. A., Nicholson, W. E., Ekhtor, N. N., Kasckow, J. W., Hill, K. K., . . . Geraciotti, T. D., Jr. (1999). Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, *156*(4), 585-588
- Banasr, M., Hery, M., Printemps, R., & Daszuta, A. (2004). Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. *Neuropsychopharmacology*, *29*(3), 450-460
- Barker, G. R., Bird, F., Alexander, V., & Warburton, E. C. (2007). Recognition memory for objects, place, and temporal order: a disconnection analysis of the role of the medial prefrontal cortex and perirhinal cortex. *J Neurosci*, *27*(11), 2948-2957

- Bartolome, J. V., Bartolome, M. B., Lorber, B. A., Dileo, S. J., & Schanberg, S. M. (1991). Effects of central administration of beta-endorphin on brain and liver DNA synthesis in preweanling rats. *Neuroscience*, *40*(1), 289-294
- Belke, T. W. (2006). Responding for sucrose and wheel-running reinforcement: effect of pre-running. *Behav Processes*, *71*(1), 1-7
- Belke, T. W., & Hancock, S. D. (2003). Responding for sucrose and wheel-running reinforcement: effects of sucrose concentration and wheel-running reinforcer duration. *J Exp Anal Behav*, *79*(2), 243-265
- Bhagwagar, Z., Whale, R., & Cowen, P. J. (2002). State and trait abnormalities in serotonin function in major depression. *Br J Psychiatry*, *180*, 24-28
- Biagini, G., Pich, E. M., Carani, C., Marrama, P., & Agnati, L. F. (1998). Postnatal maternal separation during the stress hyporesponsive period enhances the adrenocortical response to novelty in adult rats by affecting feedback regulation in the CA1 hippocampal field. *Int J Dev Neurosci*, *16*(3-4), 187-197
- Bjornebekk, A., Mathe, A. A., & Brene, S. (2005). The antidepressant effect of running is associated with increased hippocampal cell proliferation. *Int J Neuropsychopharmacol*, *8*(3), 357-368
- Bjornebekk, A., Mathe, A. A., & Brene, S. (2006). Running has differential effects on NPY, opiates, and cell proliferation in an animal model of depression and controls. *Neuropsychopharmacology*, *31*(2), 256-264
- Boyle, M. P., Brewer, J. A., Funatsu, M., Wozniak, D. F., Tsien, J. Z., Izumi, Y., & Muglia, L. J. (2005). Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(2), 473-478
- Brady, L. S., Gold, P. W., Herkenham, M., Lynn, A. B., & Whitfield, H. J., Jr. (1992). The antidepressants fluoxetine, idazoxan and phenelzine alter corticotropin-releasing hormone and tyrosine hydroxylase mRNA levels in rat brain: therapeutic implications. *Brain Res*, *572*(1-2), 117-125
- Brake, W. G., Zhang, T. Y., Diorio, J., Meaney, M. J., & Gratton, A. (2004). Influence of early postnatal rearing conditions on mesocorticolimbic dopamine and behavioural responses to psychostimulants and stressors in adult rats. *Eur J Neurosci*, *19*(7), 1863-1874
- Bremner, J. D. (2006). Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues Clin Neurosci*, *8*(4), 445-461

- Bremner, J. D., Innis, R. B., Southwick, S. M., Staib, L., Zoghbi, S., & Charney, D. S. (2000). Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, *157*(7), 1120-1126
- Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L., & Charney, D. S. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*, *157*(1), 115-118
- Brezun, J. M., & Daszuta, A. (2000). Serotonin may stimulate granule cell proliferation in the adult hippocampus, as observed in rats grafted with foetal raphe neurons. *Eur J Neurosci*, *12*(1), 391-396
- Brunjes, P. C., & Armstrong, A. M. (1996). Apoptosis in the rostral migratory stream of the developing rat. *Brain Res Dev Brain Res*, *92*(2), 219-222
- Burghardt, P. R., Pasumarthi, R. K., Wilson, M. A., & Fadel, J. (2006). Alterations in fear conditioning and amygdalar activation following chronic wheel running in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, *84*(2), 306-312
- Caldji, C., Francis, D., Sharma, S., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (2000). The effects of early rearing environment on the development of GABAA and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat. *Neuropsychopharmacology*, *22*(3), 219-229
- Carleton, A., Petreanu, L. T., Lansford, R., Alvarez-Buylla, A., & Lledo, P. M. (2003). Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat Neurosci*, *6*(5), 507-518
- Carrion, V. G., Weems, C. F., Eliez, S., Patwardhan, A., Brown, W., Ray, R. D., & Reiss, A. L. (2001). Attenuation of frontal asymmetry in pediatric posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, *50*(12), 943-951
- Champagne, F. A. (2008). Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Front Neuroendocrinol*, *29*(3), 386-397
- Chaouloff, F., Laude, D., & Elghozi, J. L. (1989). Physical exercise: evidence for differential consequences of tryptophan on 5-HT synthesis and metabolism in central serotonergic cell bodies and terminals. *J Neural Transm*, *78*(2), 121-130
- Chen, Y., Bender, R. A., Brunson, K. L., Pomper, J. K., Grigoriadis, D. E., Wurst, W., & Baram, T. Z. (2004). Modulation of dendritic differentiation by

- corticotropin-releasing factor in the developing hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(44), 15782-15787
- Ciccocioppo, R., Martin-Fardon, R., Weiss, F., & Massi, M. (2001). Nociceptin/orphanin FQ inhibits stress- and CRF-induced anorexia in rats. *Neuroreport*, 12(6), 1145-1149
- Cokkinides, V. E., Coker, A. L., Sanderson, M., Addy, C., & Bethea, L. (1999). Physical violence during pregnancy: maternal complications and birth outcomes. *Obstet Gynecol*, 93(5 Pt 1), 661-666
- Colt, E. W., Wardlaw, S. L., & Frantz, A. G. (1981). The effect of running on plasma beta-endorphin. *Life Sci*, 28(14), 1637-1640
- Coplan, J. D., Andrews, M. W., Rosenblum, L. A., Owens, M. J., Friedman, S., Gorman, J. M., & Nemeroff, C. B. (1996). Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(4), 1619-1623
- Cotman, C. W., & Engesser-Cesar, C. (2002). Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev*, 30(2), 75-79
- Dallman, M. F., Akana, S. F., Bhatnagar, S., Bell, M. E., Choi, S., Chu, A., . . . Viau, V. (1999). Starvation: early signals, sensors, and sequelae. *Endocrinology*, 140(9), 4015-4023
- Daniels, W. M., Pietersen, C. Y., Carstens, M. E., & Stein, D. J. (2004). Maternal separation in rats leads to anxiety-like behavior and a blunted ACTH response and altered neurotransmitter levels in response to a subsequent stressor. *Metab Brain Dis*, 19(1-2), 3-14
- Daskalakis, N. P., Claessens, S. E., Laboyrie, J. J., Enthoven, L., Oitzl, M. S., Champagne, D. L., & de Kloet, E. R. (2011). The newborn rat's stress system readily habituates to repeated and prolonged maternal separation, while continuing to respond to stressors in context dependent fashion. *Horm Behav*, 60(2), 165-176
- Doetsch, F., & Alvarez-Buylla, A. (1996). Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(25), 14895-14900

- Dronjak, S., Gavrilovic, L., Filipovic, D., & Radojic, M. B. (2004). Immobilization and cold stress affect sympatho-adrenomedullary system and pituitary-adrenocortical axis of rats exposed to long-term isolation and crowding. *Physiol Behav*, *81*(3), 409-415
- Droste, S. K., Chandramohan, Y., Hill, L. E., Linthorst, A. C., & Reul, J. M. (2007). Voluntary exercise impacts on the rat hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis mainly at the adrenal level. *Neuroendocrinology*, *86*(1), 26-37
- Droste, S. K., Gesing, A., Ulbricht, S., Muller, M. B., Linthorst, A. C., & Reul, J. M. (2003). Effects of long-term voluntary exercise on the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology*, *144*(7), 3012-3023
- Duman, R. S., & Charney, D. S. (1999). Cell atrophy and loss in major depression. *Biol Psychiatry*, *45*(9), 1083-1084
- Eadie, B. D., Redila, V. A., & Christie, B. R. (2005). Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. *J Comp Neurol*, *486*(1), 39-47
- Enthoven, L., Oitzl, M. S., Koning, N., van der Mark, M., & de Kloet, E. R. (2008). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity of newborn mice rapidly desensitizes to repeated maternal absence but becomes highly responsive to novelty. *Endocrinology*, *149*(12), 6366-6377
- Ernst, C., Olson, A. K., Pinel, J. P., Lam, R. W., & Christie, B. R. (2006). Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult-neurogenesis hypothesis? *J Psychiatry Neurosci*, *31*(2), 84-92
- Evoniuk, G. E., Kuhn, C. M., & Schanberg, S. M. (1979). The effect of tactile stimulation on serum growth hormone and tissue ornithine decarboxylase activity during maternal deprivation in rat pups. *Commun Psychopharmacol*, *3*(5), 363-370
- Evoniuk, G., Kuhn, C., & Schanberg, S. (1984). Intrahepatic glucose: a requirement for neonatal ODC induction by specific hormones. *Am J Physiol*, *247*(2 Pt 1), E243-250
- Famularo, R., Kinscherff, R., & Fenton, T. (1992). Psychiatric diagnoses of maltreated children: preliminary findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *31*(5), 863-867

- Fediuc, S., Campbell, J. E., & Riddell, M. C. (2006). Effect of voluntary wheel running on circadian corticosterone release and on HPA axis responsiveness to restraint stress in Sprague-Dawley rats. *J Appl Physiol*, *100*(6), 1867-1875
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., . . . Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*, *14*(4), 245-258
- Foster, K. L., McKay, P. F., Seyoum, R., Milbourne, D., Yin, W., Sarma, P. V., . . . June, H. L. (2004). GABA(A) and opioid receptors of the central nucleus of the amygdala selectively regulate ethanol-maintained behaviors. *Neuropsychopharmacology*, *29*(2), 269-284
- Francis, D. D., Caldji, C., Champagne, F., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1999). The role of corticotropin-releasing factor--norepinephrine systems in mediating the effects of early experience on the development of behavioral and endocrine responses to stress. *Biol Psychiatry*, *46*(9), 1153-1166
- Francis, D., Diorio, J., Liu, D., & Meaney, M. J. (1999). Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, *286*(5442), 1155-1158
- Friedland, R. P., Fritsch, T., Smyth, K. A., Koss, E., Lerner, A. J., Chen, C. H., . . . Debanne, S. M. (2001). Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(6), 3440-3445
- Gartside, S. E., Johnson, D. A., Leitch, M. M., Troakes, C., & Ingram, C. D. (2003). Early life adversity programs changes in central 5-HT neuronal function in adulthood. *Eur J Neurosci*, *17*(11), 2401-2408
- Gobrogge, K. L., Liu, Y., Young, L. J., & Wang, Z. (2009). Anterior hypothalamic vasopressin regulates pair-bonding and drug-induced aggression in a monogamous rodent. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(45), 19144-19149
- Gomez-Pinilla, F., Ying, Z., Roy, R. R., Molteni, R., & Edgerton, V. R. (2002). Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol*, *88*(5), 2187-2195
- Goodman, S. H., & Gotlib, I. H. (1999). Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: a developmental model for understanding mechanisms of transmission. *Psychol Rev*, *106*(3), 458-490

- Goodwin, M. M., Gazmararian, J. A., Johnson, C. H., Gilbert, B. C., & Saltzman, L. E. (2000). Pregnancy intendedness and physical abuse around the time of pregnancy: findings from the pregnancy risk assessment monitoring system, 1996-1997. PRAMS Working Group. Pregnancy Risk Assessment Monitoring System. *Matern Child Health J*, 4(2), 85-92
- Gould, E. (1994). The effects of adrenal steroids and excitatory input on neuronal birth and survival. *Ann N Y Acad Sci*, 743, 73-92; discussion 92-73
- Gould, E., & Cameron, H. A. (1996). Regulation of neuronal birth, migration and death in the rat dentate gyrus. *Dev Neurosci*, 18(1-2), 22-35
- Gould, E., McEwen, B. S., Tanapat, P., Galea, L. A., & Fuchs, E. (1997). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci*, 17(7), 2492-2498
- 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. *Metab Brain Dis*, 24(4), 643-657
- Greenwood, B. N., Foley, T. E., Day, H. E., Campisi, J., Hammack, S. H., Campeau, S., . . . Fleshner, M. (2003). Freewheel running prevents learned helplessness/behavioral depression: role of dorsal raphe serotonergic neurons. *J Neurosci*, 23(7), 2889-2898
- Greenwood, B. N., Loughridge, A. B., Sadaoui, N., Christianson, J. P., & Fleshner, M. (2012). The protective effects of voluntary exercise against the behavioral consequences of uncontrollable stress persist despite an increase in anxiety following forced cessation of exercise. *Behav Brain Res*, 233(2), 314-321
- Griesbach, G. S., Hovda, D. A., & Gomez-Pinilla, F. (2009). Exercise-induced improvement in cognitive performance after traumatic brain injury in rats is dependent on BDNF activation. *Brain Res*, 1288, 105-115
- Hadley, M. E., & Haskell-Luevano, C. (1999). The proopiomelanocortin system. *Ann N Y Acad Sci*, 885, 1-21
- Hall, F. S., Wilkinson, L. S., Humby, T., & Robbins, T. W. (1999). Maternal deprivation of neonatal rats produces enduring changes in dopamine function. *Synapse*, 32(1), 37-43

- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (1999). The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatry*, *46*(11), 1509-1522
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry*, *49*(12), 1023-1039
- Hellsten, J., Wennstrom, M., Mohapel, P., Ekdahl, C. T., Bengzon, J., & Tingstrom, A. (2002). Electroconvulsive seizures increase hippocampal neurogenesis after chronic corticosterone treatment. *Eur J Neurosci*, *16*(2), 283-290
- Hemley, C. F., McCluskey, A., & Keller, P. A. (2007). Corticotropin releasing hormone--a GPCR drug target. *Curr Drug Targets*, *8*(1), 105-115
- Hidalgo, R. B., & Davidson, J. R. (2000). Selective serotonin reuptake inhibitors in post-traumatic stress disorder. *J Psychopharmacol*, *14*(1), 70-76
- Hofer, M. A. (1996). On the nature and consequences of early loss. *Psychosom Med*, *58*(6), 570-581
- Hollander, E., Kwon, J., Weiller, F., Cohen, L., Stein, D. J., DeCaria, C., . . . Simeon, D. (1998). Serotonergic function in social phobia: comparison to normal control and obsessive-compulsive disorder subjects. *Psychiatry Res*, *79*(3), 213-217
- Horch, H. W. (2004). Local effects of BDNF on dendritic growth. *Rev Neurosci*, *15*(2), 117-129
- Hulshof, H. J., Novati, A., Sgoifo, A., Luiten, P. G., 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. *Behav Brain Res*, *216*(2), 552-560
- Hulshoff Pol, H. E., Hoek, H. W., Susser, E., Brown, A. S., Dingemans, A., Schnack, H. G., . . . Kahn, R. S. (2000). Prenatal exposure to famine and brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *157*(7), 1170-1172
- 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 (Berl)*, *158*(4), 366-373

- Ilin, Y., & Richter-Levin, G. (2009). Enriched environment experience overcomes learning deficits and depressive-like behavior induced by juvenile stress. *PLoS One*, *4*(1), e4329
- Iversen, I. H. (1993). Techniques for establishing schedules with wheel running as reinforcement in rats. *J Exp Anal Behav*, *60*(1), 219-238
- Ji, J., & Maren, S. (2007). Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus*, *17*(9), 749-758
- Kaufman, J., Birmaher, B., Perel, J., Dahl, R. E., Moreci, P., Nelson, B., . . . Ryan, N. D. (1997). The corticotropin-releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused, and normal control children. *Biol Psychiatry*, *42*(8), 669-679
- Kaufman, J., Birmaher, B., Perel, J., Dahl, R. E., Stull, S., Brent, D., . . . Ryan, N. D. (1998). Serotonergic functioning in depressed abused children: clinical and familial correlates. *Biol Psychiatry*, *44*(10), 973-981
- Kempermann, G., Kuhn, H. G., & Gage, F. H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, *386*(6624), 493-495
- Kendler, K. S., Bulik, C. M., Silberg, J., Hettema, J. M., Myers, J., & Prescott, C. A. (2000). Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance use disorders in women: an epidemiological and cotwin control analysis. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(10), 953-959
- Kendler, K. S., Kessler, R. C., Neale, M. C., Heath, A. C., & Eaves, L. J. (1993). The prediction of major depression in women: toward an integrated etiologic model. *Am J Psychiatry*, *150*(8), 1139-1148
- Kendler, K. S., Neale, M. C., Kessler, R. C., Heath, A. C., & Eaves, L. J. (1992). Childhood parental loss and adult psychopathology in women. A twin study perspective. *Arch Gen Psychiatry*, *49*(2), 109-116
- Kikusui, T., Faccidomo, S., & Miczek, K. A. (2005). Repeated maternal separation: differences in cocaine-induced behavioral sensitization in adult male and female mice. *Psychopharmacology (Berl)*, *178*(2-3), 202-210
- Kirby, L. G., Rice, K. C., & Valentino, R. J. (2000). Effects of corticotropin-releasing factor on neuronal activity in the serotonergic dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology*, *22*(2), 148-162
- Kiyokawa, Y., Kikusui, T., Takeuchi, Y., & Mori, Y. (2004). Partner's stress status influences social buffering effects in rats. *Behav Neurosci*, *118*(4), 798-804

- Koehl, M., Meerlo, P., Gonzales, D., Rontal, A., Turek, F. W., & Abrous, D. N. (2008). Exercise-induced promotion of hippocampal cell proliferation requires beta-endorphin. *FASEB J*, *22*(7), 2253-2262
- Koob, G. F., Sanna, P. P., & Bloom, F. E. (1998). Neuroscience of addiction. *Neuron*, *21*(3), 467-476
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, *435*(7042), 673-676
- Kozorovitskiy, Y., & Gould, E. (2004). Dominance hierarchy influences adult neurogenesis in the dentate gyrus. *J Neurosci*, *24*(30), 6755-6759
- Kuhn, C. M., & Schanberg, S. M. (1998). Responses to maternal separation: mechanisms and mediators. *Int J Dev Neurosci*, *16*(3-4), 261-270
- Ladd, C. O., Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1996). Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology*, *137*(4), 1212-1218
- Lajud, N., Roque, A., Cajero, M., Gutierrez-Ospina, G., & Torner, L. (2012). Periodic maternal separation decreases hippocampal neurogenesis without affecting basal corticosterone during the stress hyporesponsive period, but alters HPA axis and coping behavior in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(3), 410-420
- Lehmann, J., Russig, H., Feldon, J., & Pryce, C. R. (2002). Effect of a single maternal separation at different pup ages on the corticosterone stress response in adult and aged rats. *Pharmacol Biochem Behav*, *73*(1), 141-145
- Lemaire, V., Lamarque, S., Le Moal, M., Piazza, P. V., & Abrous, D. N. (2006). Postnatal stimulation of the pups counteracts prenatal stress-induced deficits in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*, *59*(9), 786-792
- Levine, S. (2001). Primary social relationships influence the development of the hypothalamic--pituitary--adrenal axis in the rat. *Physiol Behav*, *73*(3), 255-260
- Levine, S., Huchton, D. M., Wiener, S. G., & Rosenfeld, P. (1991). Time course of the effect of maternal deprivation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat. *Dev Psychobiol*, *24*(8), 547-558
- Li, Y., Robinson, T. E., & Bhatnagar, S. (2003). Effects of maternal separation on behavioural sensitization produced by repeated cocaine administration in adulthood. *Brain Res*, *960*(1-2), 42-47

- Lievajova, K., Blasko, J., Martoncikova, M., Cigankova, V., & Racekova, E. (2011). Delayed maturation and altered proliferation within the rat rostral migratory stream following maternal deprivation. *Eur J Histochem*, 55(4), e33
- Lightfoot, J. T., Turner, M. J., Daves, M., Vordermark, A., & Kleeberger, S. R. (2004). Genetic influence on daily wheel running activity level. *Physiol Genomics*, 19(3), 270-276
- Lim, B. V., Jang, M. H., Shin, M. C., Kim, H. B., Kim, Y. J., Kim, Y. P., . . . Kim, C. J. (2001). Caffeine inhibits exercise-induced increase in tryptophan hydroxylase expression in dorsal and median raphe of Sprague-Dawley rats. *Neurosci Lett*, 308(1), 25-28
- Linnarsson, S., Bjorklund, A., & Ernfors, P. (1997). Learning deficit in BDNF mutant mice. *Eur J Neurosci*, 9(12), 2581-2587
- Litvin, Y., Tovote, P., Pentkowski, N. S., Zeyda, T., King, L. B., Vasconcellos, A. J., . . . Blanchard, R. J. (2010). Maternal separation modulates short-term behavioral and physiological indices of the stress response. *Horm Behav*, 58(2), 241-249
- Liu, D., Caldji, C., Sharma, S., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (2000). Influence of neonatal rearing conditions on stress-induced adrenocorticotropin responses and norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol*, 12(1), 5-12
- Liu, D., Diorio, J., Day, J. C., Francis, D. D., & Meaney, M. J. (2000). Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci*, 3(8), 799-806
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., . . . Meaney, M. J. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 277(5332), 1659-1662
- Lowenstein, D. H., & Arsenault, L. (1996a). Dentate granule cell layer collagen explant cultures: spontaneous axonal growth and induction by brain-derived neurotrophic factor or basic fibroblast growth factor. *Neuroscience*, 74(4), 1197-1208
- Lowenstein, D. H., & Arsenault, L. (1996b). The effects of growth factors on the survival and differentiation of cultured dentate gyrus neurons. *J Neurosci*, 16(5), 1759-1769

- Lukkes, J. L., Engelman, G. H., Zelin, N. S., Hale, M. W., & Lowry, C. A. (2012). Post-weaning social isolation of female rats, anxiety-related behavior, and serotonergic systems. *Brain Res, 1443*, 1-17
- Luskin, M. B., & Boone, M. S. (1994). Rate and pattern of migration of lineally-related olfactory bulb interneurons generated postnatally in the subventricular zone of the rat. *Chem Senses, 19*(6), 695-714
- Macri, S., Mason, G. J., & Wurbel, H. (2004). Dissociation in the effects of neonatal maternal separations on maternal care and the offspring's HPA and fear responses in rats. *Eur J Neurosci, 20*(4), 1017-1024
- Macri, S., & Wurbel, H. (2006). Developmental plasticity of HPA and fear responses in rats: a critical review of the maternal mediation hypothesis. *Horm Behav, 50*(5), 667-680
- Makatsori, A., Duncko, R., Schwendt, M., Moncek, F., Johansson, B. B., & Jezova, D. (2003). Voluntary wheel running modulates glutamate receptor subunit gene expression and stress hormone release in Lewis rats. *Psychoneuroendocrinology, 28*(5), 702-714
- Malberg, J. E., Eisch, A. J., Nestler, E. J., & Duman, R. S. (2000). Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci, 20*(24), 9104-9110
- Marais, L., van Rensburg, S. J., van Zyl, J. M., Stein, D. J., & Daniels, W. M. (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. *Neurosci Res, 61*(1), 106-112
- Margolin, G., & Gordis, E. B. (2000). The effects of family and community violence on children. *Annu Rev Psychol, 51*, 445-479
- Martin, A., & Cohen, D. J. (2000). Adolescent depression: window of (missed?) opportunity. *Am J Psychiatry, 157*(10), 1549-1551
- Martoncikova, M., Racekova, E., & Orendacova, J. (2006). The number of proliferating cells in the rostral migratory stream of rat during the first postnatal month. *Cell Mol Neurobiol, 26*(7-8), 1453-1461
- McCauley, J., Kern, D. E., Kolodner, K., Dill, L., Schroeder, A. F., DeChant, H. K., . . . Bass, E. B. (1997). Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. *JAMA, 277*(17), 1362-1368

- McCormick, C. M., Kehoe, P., Mallinson, K., Cecchi, L., & Frye, C. A. (2002). Neonatal isolation alters stress hormone and mesolimbic dopamine release in juvenile rats. *Pharmacol Biochem Behav*, *73*(1), 77-85
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*, *87*(3), 873-904
- McIntosh, J., Anisman, H., & Merali, Z. (1999). Short- and long-periods of neonatal maternal separation differentially affect anxiety and feeding in adult rats: gender-dependent effects. *Brain Res Dev Brain Res*, *113*(1-2), 97-106
- Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*, *24*, 1161-1192
- Meaney, M. J., Brake, W., & Gratton, A. (2002). Environmental regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: a neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse? *Psychoneuroendocrinology*, *27*(1-2), 127-138
- Meaney, M. J., Diorio, J., Francis, D., Weaver, S., Yau, J., Chapman, K., & Seckl, J. R. (2000). Postnatal handling increases the expression of cAMP-inducible transcription factors in the rat hippocampus: the effects of thyroid hormones and serotonin. *J Neurosci*, *20*(10), 3926-3935
- Michelson, D., Galliven, E., Hill, L., Demitrack, M., Chrousos, G., & Gold, P. (1997). Chronic imipramine is associated with diminished hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsivity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*, *82*(8), 2601-2606
- Mirescu, C., Peters, J. D., & Gould, E. (2004). Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nat Neurosci*, *7*(8), 841-846
- Mitchell, J. B., Iny, L. J., & Meaney, M. J. (1990). The role of serotonin in the development and environmental regulation of type II corticosteroid receptor binding in rat hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res*, *55*(2), 231-235
- Moffett, M. C., Vicentic, A., Kozel, M., Plotsky, P., Francis, D. D., & Kuhar, M. J. (2007). Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats. *Biochem Pharmacol*, *73*(3), 321-330
- Mullen, P. E., Martin, J. L., Anderson, J. C., Romans, S. E., & Herbison, G. P. (1996). The long-term impact of the physical, emotional, and sexual abuse of children: a community study. *Child Abuse Negl*, *20*(1), 7-21

- Nader, M. A., & Czoty, P. W. (2005). PET imaging of dopamine D2 receptors in monkey models of cocaine abuse: genetic predisposition versus environmental modulation. *Am J Psychiatry*, *162*(8), 1473-1482
- Neumaier, J. F., Edwards, E., & Plotsky, P. M. (2002). 5-HT(1B) mRNA regulation in two animal models of altered stress reactivity. *Biol Psychiatry*, *51*(11), 902-908
- Newport, D. J., & Nemeroff, C. B. (2000). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Neurobiol*, *10*(2), 211-218
- 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. *Int J Neuropsychopharmacol*, *14*(4), 459-477
- Norman, R. M., & Malla, A. K. (1994). A prospective study of daily stressors and symptomatology in schizophrenic patients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *29*(6), 244-249
- Novak, C. M., Burghardt, P. R., & Levine, J. A. (2012). The use of a running wheel to measure activity in rodents: relationship to energy balance, general activity, and reward. *Neurosci Biobehav Rev*, *36*(3), 1001-1014
- Oines, E., Murison, R., Mrdalj, J., Gronli, J., & Milde, A. M. (2012). Neonatal maternal separation in male rats increases intestinal permeability and affects behavior after chronic social stress. *Physiol Behav*, *105*(4), 1058-1066
- Okimoto, D. K., Blaus, A., Schmidt, M. V., Gordon, M. K., Dent, G. W., & Levine, S. (2002). Differential expression of c-fos and tyrosine hydroxylase mRNA in the adrenal gland of the infant rat: evidence for an adrenal hyporesponsive period. *Endocrinology*, *143*(5), 1717-1725
- Oreland, S., Gustafsson-Ericson, L., & Nylander, I. (2010). Short- and long-term consequences of different early environmental conditions on central immunoreactive oxytocin and arginine vasopressin levels in male rats. *Neuropeptides*, *44*(5), 391-398
- Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1994). Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem*, *40*(2), 288-295
- Paizanis, E., Kelai, S., Renoir, T., Hamon, M., & Lanfumey, L. (2007). Life-long hippocampal neurogenesis: environmental, pharmacological and neurochemical modulations. *Neurochem Res*, *32*(10), 1762-1771

- Panksepp, J., Nelson, E., & Siviy, S. (1994). Brain opioids and mother-infant social motivation. *Acta Paediatr Suppl*, 397, 40-46
- Pelcovitz, D., Kaplan, S., Goldenberg, B., Mandel, F., Lehane, J., & Guarrera, J. (1994). Post-traumatic stress disorder in physically abused adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33(3), 305-312
- Pentkowski, N. S., Blanchard, D. C., Lever, C., Litvin, Y., & Blanchard, R. J. (2006). Effects of lesions to the dorsal and ventral hippocampus on defensive behaviors in rats. *Eur J Neurosci*, 23(8), 2185-2196
- Persson, A. I., Thorlin, T., Bull, C., & Eriksson, P. S. (2003). Opioid-induced proliferation through the MAPK pathway in cultures of adult hippocampal progenitors. *Mol Cell Neurosci*, 23(3), 360-372
- Persson, A. I., Thorlin, T., Bull, C., Zarnegar, P., Ekman, R., Terenius, L., & Eriksson, P. S. (2003). Mu- and delta-opioid receptor antagonists decrease proliferation and increase neurogenesis in cultures of rat adult hippocampal progenitors. *Eur J Neurosci*, 17(6), 1159-1172
- Ploj, K., & Nylander, I. (2003). Long-term effects on brain opioid and opioid receptor like-1 receptors after short periods of maternal separation in rats. *Neurosci Lett*, 345(3), 195-197
- Ploj, K., Pham, T. M., Bergstrom, L., Mohammed, A. H., Henriksson, B. G., & Nylander, I. (1999). Neonatal handling in rats induces long-term effects on dynorphin peptides. *Neuropeptides*, 33(6), 468-474
- Ploj, K., Roman, E., & Nylander, I. (2002). Effects of maternal separation on brain nociceptin/orphanin FQ peptide levels in male Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 73(1), 123-129
- Ploj, K., Roman, E., & Nylander, I. (2003). Long-term effects of maternal separation on ethanol intake and brain opioid and dopamine receptors in male Wistar rats. *Neuroscience*, 121(3), 787-799
- Pondiki, S., Stamatakis, A., Fragkouli, A., Philippidis, H., & Stylianopoulou, F. (2006). Effects of neonatal handling on the basal forebrain cholinergic system of adult male and female rats. *Neuroscience*, 142(2), 305-314
- Pryce, C., Mohammed, A., & Feldon, J. (2002). Environmental manipulations in rodents and primates. Insights into pharmacology, biochemistry and behaviour. *Pharmacol Biochem Behav*, 73(1), 1-5

- Pryce, C. R., & Feldon, J. (2003). Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: manipulations, effects and mediating mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(1-2), 57-71
- Raadsheer, F. C., Hoogendijk, W. J., Stam, F. C., Tilders, F. J., & Swaab, D. F. (1994). Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*, 60(4), 436-444
- Raadsheer, F. C., van Heerikhuize, J. J., Lucassen, P. J., Hoogendijk, W. J., Tilders, F. J., & Swaab, D. F. (1995). Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am J Psychiatry*, 152(9), 1372-1376
- Refinetti, R. (2007). Absence of circadian and photoperiodic conservation of energy expenditure in three rodent species. *J Comp Physiol B*, 177(3), 309-318
- Rhodes, J. S., Garland, T., Jr., & Gammie, S. C. (2003). Patterns of brain activity associated with variation in voluntary wheel-running behavior. *Behav Neurosci*, 117(6), 1243-1256
- 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. *Mol Psychiatry*, 7(6), 609-616
- Roubertoux, P. L., Guillot, P. V., Mortaud, S., Pratte, M., Jamon, M., Cohen-Salmon, C., & Tordjman, S. (2005). Attack behaviors in mice: from factorial structure to quantitative trait loci mapping. *Eur J Pharmacol*, 526(1-3), 172-185
- Sanacora, G., Mason, G. F., Rothman, D. L., Behar, K. L., Hyder, F., Petroff, O. A., . . . Krystal, J. H. (1999). Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 56(11), 1043-1047
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., . . . Hen, R. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301(5634), 805-809
- Satvat, E., & Eikelboom, R. (2006). Dissociation of conditioned and unconditioned factors in the running-induced feeding suppression. *Physiol Behav*, 89(3), 428-437

- Scharfman, H., Goodman, J., Macleod, A., Phani, S., Antonelli, C., & Croll, S. (2005). Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. *Exp Neurol*, *192*(2), 348-356
- Shalev, A. Y., Ankri, Y., Israeli-Shalev, Y., Peleg, T., Adessky, R., & Freedman, S. (2012). Prevention of posttraumatic stress disorder by early treatment: results from the Jerusalem Trauma Outreach And Prevention study. *Arch Gen Psychiatry*, *69*(2), 166-176
- Sheline, Y. I. (1996). Hippocampal atrophy in major depression: a result of depression-induced neurotoxicity? *Mol Psychiatry*, *1*(4), 298-299
- Shoji, H., & Mizoguchi, K. (2011). Aging-related changes in the effects of social isolation on social behavior in rats. *Physiol Behav*, *102*(1), 58-62
- Skelton, K. H., Nemeroff, C. B., Knight, D. L., & Owens, M. J. (2000). Chronic administration of the triazolobenzodiazepine alprazolam produces opposite effects on corticotropin-releasing factor and urocortin neuronal systems. *J Neurosci*, *20*(3), 1240-1248
- Smith, M. A., Makino, S., Kvetnansky, R., & Post, R. M. (1995). Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*, *15*(3 Pt 1), 1768-1777
- Smits, J. A., Berry, A. C., Rosenfield, D., Powers, M. B., Behar, E., & Otto, M. W. (2008). Reducing anxiety sensitivity with exercise. *Depress Anxiety*, *25*(8), 689-699
- Sones, H. M., Thorp, S. R., & Raskind, M. (2011). Prevention of posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am*, *34*(1), 79-94
- Song, D. K., Choe, B., Bae, J. H., Park, W. K., Han, I. S., Ho, W. K., & Earm, Y. E. (1998). Brain-derived neurotrophic factor rapidly potentiates synaptic transmission through NMDA, but suppresses it through non-NMDA receptors in rat hippocampal neuron. *Brain Res*, *799*(1), 176-179
- Stein, D. J., Van Heerden, B., Wessels, C. J., Van Kradenburg, J., Warwick, J., & Wasserman, H. J. (1999). Single photon emission computed tomography of the brain with Tc-99m HMPAO during sumatriptan challenge in obsessive-compulsive disorder: investigating the functional role of the serotonin auto-receptor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *23*(6), 1079-1099

- Stein, M. B., Walker, J. R., Anderson, G., Hazen, A. L., Ross, C. A., Eldridge, G., & Forde, D. R. (1996). Childhood physical and sexual abuse in patients with anxiety disorders and in a community sample. *Am J Psychiatry*, *153*(2), 275-277
- Stranahan, A. M., Khalil, D., & Gould, E. (2006). Social isolation delays the positive effects of running on adult neurogenesis. *Nat Neurosci*, *9*(4), 526-533
- Stranahan, A. M., Lee, K., & Mattson, M. P. (2008). Central mechanisms of HPA axis regulation by voluntary exercise. *Neuromolecular Med*, *10*(2), 118-127
- Suomi, S. J. (1991). Early stress and adult emotional reactivity in rhesus monkeys. *Ciba Found Symp*, *156*, 171-183; discussion 183-178
- Szeto, H. H. (2003). Dynorphin and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during fetal development. *Life Sci*, *73*(6), 749-758
- Tanapat, P., Hastings, N. B., Rydel, T. A., Galea, L. A., & Gould, E. (2001). Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism. *J Comp Neurol*, *437*(4), 496-504
- Thoenen, H. (1991). The changing scene of neurotrophic factors. *Trends Neurosci*, *14*(5), 165-170
- Troakes, C., & Ingram, C. D. (2009). Anxiety behaviour of the male rat on the elevated plus maze: associated regional increase in c-fos mRNA expression and modulation by early maternal separation. *Stress*, *12*(4), 362-369
- Uhde, T. W. (1994). Anxiety and growth disturbance: is there a connection? A review of biological studies in social phobia. *J Clin Psychiatry*, *55 Suppl*, 17-27
- Valentinuzzi, V. S., Scarbrough, K., Takahashi, J. S., & Turek, F. W. (1997). Effects of aging on the circadian rhythm of wheel-running activity in C57BL/6 mice. *Am J Physiol*, *273*(6 Pt 2), R1957-1964
- van der Kolk, B. A., Dreyfuss, D., Michaels, M., Shera, D., Berkowitz, R., Fislser, R., & Saxe, G. (1994). Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, *55*(12), 517-522
- van Oers, H. J., de Kloet, E. R., Li, C., & Levine, S. (1998). The ontogeny of glucocorticoid negative feedback: influence of maternal deprivation. *Endocrinology*, *139*(6), 2838-2846
- van Oers, H. J., de Kloet, E. R., Whelan, T., & Levine, S. (1998). Maternal deprivation effect on the infant's neural stress markers is reversed by tactile

- stimulation and feeding but not by suppressing corticosterone. *J Neurosci*, 18(23), 10171-10179
- van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*, 2(3), 266-270
- van Riel, E., van Gemert, N. G., Meijer, O. C., & Joels, M. (2004). Effect of early life stress on serotonin responses in the hippocampus of young adult rats. *Synapse*, 53(1), 11-19
- Vanhoutte, P., & Bading, H. (2003). Opposing roles of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in neuronal calcium signalling and BDNF gene regulation. *Curr Opin Neurobiol*, 13(3), 366-371
- Varlinskaya, E. I., Spear, L. P., & Spear, N. E. (1999). Social behavior and social motivation in adolescent rats: role of housing conditions and partner's activity. *Physiol Behav*, 67(4), 475-482
- Vaynman, S., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci*, 20(10), 2580-2590
- Veenema, A. H. (2012). Toward understanding how early-life social experiences alter oxytocin- and vasopressin-regulated social behaviors. *Horm Behav*, 61(3), 304-312
- 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. *Eur J Neurosci*, 24(6), 1711-1720
- Veenema, A. H., & Neumann, I. D. (2009). Maternal separation enhances offensive play-fighting, basal corticosterone and hypothalamic vasopressin mRNA expression in juvenile male rats. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), 463-467
- Viana Di Prisco, G., Albo, Z., Vertes, R. P., & Kocsis, B. (2002). Discharge properties of neurons of the median raphe nucleus during hippocampal theta rhythm in the rat. *Exp Brain Res*, 145(3), 383-394
- Vythilingam, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A. H., Anderson, E., Bronen, R., . . . Bremner, J. D. (2002). Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry*, 159(12), 2072-2080

- Wang, S., Bartolome, J. V., & Schanberg, S. M. (1996). Neonatal deprivation of maternal touch may suppress ornithine decarboxylase via downregulation of the proto-oncogenes c-myc and max. *J Neurosci*, *16*(2), 836-842
- Widegren, U., Wretman, C., Lionikas, A., Hedin, G., & Henriksson, J. (2000). Influence of exercise intensity on ERK/MAP kinase signalling in human skeletal muscle. *Pflugers Arch*, *441*(2-3), 317-322
- Wong, M. L., Kling, M. A., Munson, P. J., Listwak, S., Licinio, J., Prolo, P., . . . Gold, P. W. (2000). Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *97*(1), 325-330
- Woolley, C. S., Gould, E., & McEwen, B. S. (1990). Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res*, *531*(1-2), 225-231
- Wozniak, W. (1993). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): role in neuronal development and survival. *Folia Morphol (Warsz)*, *52*(4), 173-181
- Zhang, L. X., Levine, S., Dent, G., Zhan, Y., Xing, G., Okimoto, D., . . . Smith, M. A. (2002). Maternal deprivation increases cell death in the infant rat brain. *Brain Res Dev Brain Res*, *133*(1), 1-11
- Zheng, H., Liu, Y., Li, W., Yang, B., Chen, D., Wang, X., . . . Halberg, F. (2006). Beneficial effects of exercise and its molecular mechanisms on depression in rats. *Behav Brain Res*, *168*(1), 47-55