



Derleme

Erken Yaşam Stresi ve Etkileri: Maternal Separasyon

Mehmet Ekici, Muharrem Balkaya

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZET

Öz bilgi/Amaç: Yaşamın erken dönemlerindeki kötü deneyimler sonraki yaşam süreçlerinde depresyonu ve anksiyeteyi de içeren psikopatolojik durumların insidansını artırmaktadır. İnsanlarda prenatal veya erken postnatal stresli bir çevrenin gelişmeyi olumsuz etkilediği ve yaşam boyu sağlık problemlerine neden olduğu, özellikle de mental hastalıklara yatkınlığı artırdığı rapor edilmiştir. Sıçanlarda anne-yavru ilişkisine postnatal manipülasyonların kronik etkisi 50 yılı aşkın süredir deneysel olarak çalışılmaktadır. Erken yaşam stresi modeli olarak fare ve sıçanlarda maternal separasyon (MS) ve maternal deprivasyon (MD) protokolleri yaygın şekilde kullanılmaktadır. MS postnatal 2-14. günler arasında günde 3 saatlik anneden ayırma, MD ise postnatal 9. günde 24 saatlik anneden ayırma periyodu olarak tanımlanmaktadır. Fare ve sıçanda MS ve MD deney modelleri kullanılarak insanlarda neonatal stresin yetişkin dönemdeki etkileri (davranış, endokrin cevap, vb.) incelenmektedir.

Rodentler postnatal ilk 3 haftalık dönemde annelerine bağımlıdır ve özellikle ilk 2 hafta sıçan beyninin gelişmesinde kritik öneme sahiptir. Beyin gelişimi insanlarda gebeliğin 9. ayında pik yaparken, sıçanlarda postnatal 2. haftada gerçekleşmektedir. Erken dönemde yaşanan bir MS beyinde kalıcı morfolojik değişiklikler oluşturabilir. Çalışmalar MS'in yaşam boyu hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksenin hiperaktivitesine neden olabildiğini ve uzun süreli MS'in beyin bölgelerinin serotonerjik, noradrenerjik, dopaminerjik, GABAerjik, glutamaterjik ve endokannabinoid sistemler ile BDNF miktarlarında kalıcı değişikliklere neden olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç: Bu derlemede bir erken yaşam stresi modeli olarak MS ve MD; nöral, immun, endokrin, üreme, gastro-intestinal sistem, intestinal mikrobiyota, enerji döngüsü, metabolik süreçler, metabolik sendrom ve vücut ağırlığı üzerine etkileri yönünden değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Maternal separasyon, erken yaşam stresi, davranış, hayvan modeli

Early Life Stress and Their Effects: Maternal Separation

ABSTRACT

Negative experiences in early life periods are associated with an increase in incidences of psychopathological conditions including depression and anxiety. It has been reported that prenatal or early postnatal stressful environments impair the development and cause life-long health problems, and they particularly result in increased susceptibility to mental disorders. Chronic effects of the different manipulations on postnatal relationships between mother and pups have experimentally been studied for over 50 years in rats. As early life stress model; maternal separation (MS) and maternal deprivation (MD) has mainly been studied in mice and rats. MS and MD are defined as the separation of newborns from mothers for 3 h/day between postnatal 2nd and 14th days and 24 h in the postnatal 9th day, respectively. Using MS and MD experimental models in mice and rats, the effects of neonatal stress on behavioral and endocrine responses, etc. have been investigated in adults used as particularly to investigate.

Rodents are dependent on their mothers during early postnatal 3 weeks, and particularly the first 2 week is critical for the development of the brain in rats. While the development of the brain reaches to its peak in the 9th month of pregnancy in man, this occurs during the postnatal 2nd week in rats. MS occurring in early life period can lead to consistent morphologic changes in the brain. Studies reveal that MS can cause lifelong hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and long term MS induces permanent changes in serotonergic, noradrenergic, dopaminergic, GABAergic, glutamatergic systems and endocannabinoids systems and in amounts of BDNF.

Conclusion: In present review, MS and MD have been discussed as early life stress experiences regarding their effects on neuronal, immune, endocrine, reproductive, and gastrointestinal systems and microbiota, metabolism, energy homeokinesis, metabolic syndrome, and body weight.

Key Words: Maternal Separation, Early Life Stress, Behaviour, animal model

Giriş

Prenatal veya erken postnatal dönemde stresli bir çevrenin gelişmeyi olumsuz etkileyebileceği ve kişilerde yaşam boyu sağlık problemlerine neden olduğu ve özellikle de mental hastalıklara yatkınlığın arttığı görülmektedir (Bale ve ark., 2010). Çocukluk çağında aile kaybı, ilgisizlik ve kötü davranılma bireyde yetişkin dönemde madde bağımlılığı, depresyon, fiziksel aktivitede azalma, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sonuçlara neden olabilmektedir (Dong ve ark., 2004). Canlı, çevresel uyarılara karşı doğum öncesi ve doğum sonrası kritik dönemler arasında en çok erken postnatal dönemde duyarlıdır. Bu dönemdeki stresli olaylar programlanmış beyin gelişmesini bozabilmekte, beyin olgunlaşma son noktasını değiştirebilmekte ve sonuç olarak canlının anormal davranış sergileme riskini artırmaktadır (Andersen ve ark., 2008; Marco ve ark., 2011). Hayvan modelleri gelişmeyle ilgili manipülasyonların nöro-davranışsal sonuçlarını anlamak için bir *sine qua non*'dur. Hayvan çalışmaları, insan gözlemsel ve longitudinal çalışmalarını tamamlamakta ve çevresel etkilerin neden olduğu beyin gelişimindeki anormalliklerin altında yatan kompleks nörobiyolojik mekanizmaları göstermek için geçerli bir strateji sunmaktadır (Branchi ve Cirulli, 2014; Cirulli ve ark., 2009).

Postpartum ilk haftada yavruları günlük birkaç saat için anneden ayırmak maternal separasyon (MS) olarak adlandırılmakta ve laboratuvar hayvanlarında, özellikle yaygın olarak fare ve sıçanda neonatal stresin yetişkinlerde etkilerini (davranış, endokrin cevap) incelemek için bir model olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen bulgular MS'in özellikle anksiyete benzeri (Lippmann ve ark., 2007) ve depresyon benzeri (Gardner ve ark., 2005) davranışlarda artış, strese Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal eksenin (HPA-eksen) şiddetli cevabı (Plotsky ve Meaney, 1993) gibi çok sayıda negatif etkilerinin olduğunu göstermektedir. MS öyküsüne sahip hayvanlarda elde edilen bulgular bir örnek değildir. Bazı araştırmacılar MS'in davranışsal ve nöroendokrin etkilerini onaylamamaktadır (Hulshof ve ark., 2011; Roman ve ark., 2006). Bu çelişkili sonuç kullanılan model ve teknik faktörlerden (ör. deneysel prosedür, kullanılan hayvanın cinsiyeti, ırkı ve soyu) kaynaklanmaktadır (Lehman ve Feldon, 2000). Hayvan soyları arasında ve aynı soyun bireylerinde maternal davranış açısından farklılıklar görülmektedir.

Literatürlerde erken yaşam stresi rodent modeli olarak farklı metodlar vardır (Tablo 1). Genelde MD terimi postnatal 9. günde tek seferde 24 saatlik MS'i tanımlarken (Llorente ve ark., 2009), MS postnatal 2-14. günlerde her gün tekrarlanan 3 saatlik anneden ayırmayı tanımlamaktadır (Boccia ve ark. 2007,

Zhang ve ark. 2013). Deneysel grup dizaynı ile ilişkili olarak çalışmalarda kontrol grubu olarak % 85.41 AFR, % 9.37 NH ve % 5.20 EH kullanılmakta iken, çalışmalar arasında separasyon modelleri farklılıklar göstermekle birlikte çalışmaların % 67.70' i MS, % 31.85' i BMS, MS15 ve %11,45' i MD oluşturmaktadır (Tractenberg ve ark., 2016).

1. Anne-Yavru İlişkisi

Yeni doğan memelilerin hayatta kalmak için doğal olarak annelerinin bakımına ihtiyaçları vardır. Spesifik ihtiyaçlar türlere bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Anne türlerin çoğunda yavrularına besin, sıcaklık, koruma sağlamak ve normal sosyal yeteneklerin ve yaşam becerilerinin gelişmesi için eğitim sunmaktadır. Anne-yavru ilişkisi dinamik ve karşılıklı bir ilişkidir. Anne ve yavru etkileşiminde birinden kaynaklanan uyarı diğerinin davranışını ve fizyolojisini etkilemektedir (Okabe ve ark., 2012; Mogi ve Nagasawa, 2011). Erken postnatal dönemde sıçan ve fareler sıcaklık, besin alınması ve bedensel atıkların atılması için annelerine bağımlıdır (Gubernick ve Alberts, 1983). Anne-yavru ilişkisi kalp atımı, uyku-uyanıklık döngüsü, termoregülasyon, gastrointestinal aktivite ve büyüme hormonu üretimi gibi fizyolojik cevapları düzenlemektedir (Hofer, 1994). Anne-yavru etkileşimi özellikle yalama, tımarlama ve arched-back nursing (rodentlerde sakin-hareketsiz kambur durumda bakım hali) HPA-eksen cevabının baskılanmasının sürdürülmesinde önemli bir faktördür (Caldji, 1998; Levine, 1994). Sıçanlarda anne-yavru ilişkisine postnatal manipülasyonların kronik etkisi 50 yılı aşkın süredir deneysel olarak çalışılmaktadır. Levine ve arkadaşlarının 1967 yılında gerçekleştirdikleri özgün çalışma ve sonrasında Meaney (2001) ve Plotsky ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular rodentlerde erken yaşam deneyimlerinin strese cevap ve emosyonel durum üzerine uzun süreli etkilerini net bir şekilde ortaya koymaktadır (Levine, 1967; Meaney, 2001; Plotsky ve ark., 2005). Kısa MS (genellikle ≤ 15 dakika) \langle Handling \rangle olarak adlandırılır ve yetişkin dönemde anksiyete benzeri davranışlarda, HPA-eksen tonunda ve strese cevapta bir azalmaya neden olabilmektedir (Levine, 2005; Plotsky ve Meaney, 1993; Plotsky ve ark., 2005). Bu kısa süreli ayırma periyodu sıçanlar için annenin yuvasını besin aramak için terk ettiği doğa koşullarını taklit etmektedir (Oreland ve ark., 2009). Doğal ortamlarında evcil sıçanlar hergün yavrularıyla 12 saatten fazla kalmakta ve postpartum 25-35. süten kesme günlerine kadar yoğun bakım davranışları göstermektedir (Cramer ve ark., 1990). MS bulguları yavruların doğan kardeşleriyle birlikte veya tekli

Tablo 1. Literatürlerde geçen Maternal Separasyon modelleri (Tractenberg ve ark., 2016).

Postnatal Stres Prosedürleri Tipleri	Literatürlerdeki Kısaltmalar	Deney Grupları Dizaynı ve Dizayn Tanımlaması
Non-Handled (El değmeyen)	NH	Yavrular birlikte, rahatsız edilmemiş, anneleri ile temas halinde, süten kesime kadar kafes temizliği ve ele alma yapılmamış
Animal/Standart Facility Rearing (Standart Laboratuvar Koşullarında Yetiştirme)	AFR	Yavrular birlikte, rahatsız edilmemiş, anneleri ile temas halinde, ancak kafes temizliği ve ele alma yapılmış
Early Handling	EH, MSO	Kısa zaman periyodunda (<5 dakika) yavrulara fiziksel manipülasyon (ele alma) yapılmış
Brief Maternal Separation (Kısa Maternal Separasyon)	BMS, MS15	Anne ve yavrular kısa zaman periyodunda ayrılmış (≥ 10 dakika ile <60 dakika arasında genellikle 15 dakika)
Maternal Separation	MS180 MS360	Anne ve yavrular uzun zaman periyodunda ayrılmış (genellikle ≥ 180 dakika)
Maternal Deprivation	MD	Anne ve yavrular 24 saat ayrılmış.

ayrılmalarına göre değişmektedir (Arias ve ark., 2010). Sıçan yavrularının postnatal 7. günden 11. güne kadar tekil olarak annesinden ayrılması kortikal fonksiyonlarda bozukluklara neden olurken 11. günden sonra tekrar bir araya getirilen yavrularda kortikal bozukluklar gözlenmediği rapor edilmiştir (Miyazaki ve ark., 2012). Annenin varlığının MS ve MD'nin negatif sonuçlarını kompanze edebildiği görülmüştür (Macri ve ark., 2009). MS annede de emosyonel strese yol açabilmektedir. Tekrarlayan uzun süreli separasyon, yeni bir çevreye, koşullara ve morfine karşı annenin motor cevabında kalıcı bir etki göstermektedir (Kalinichev ve ark., 2000). Uzun süreli MS annede depresyon ve anksiyeteyi içeren bozukluklara yol açabilmektedir (Boccia ve ark., 2007; Sung ve ark., 2010). Maternal HPA-eksenin stresörlere cevabı laktasyon ve gebelikte belirgin olarak azalmıştır. Bu durumun stresin olası olumsuz etkilerine karşı anne ve yavrunun korunmasına katkı sağladığı düşünülmektedir (Brunton ve ark., 2008). Kurata ve ark. (2009) MS'in rodentlerde maternal aktif emzirmeyi azalttığını ortaya koymuşlardır. Rodentlerde maternal davranış ekspresyonu gebelikle ilişkilidir. Genç bakire dişiler neofobiktirler (Jakubowski ve Terkel, 1985). Gebeliğin son aşamasında maternal davranış giderek artmasına rağmen, maternal davranış ancak doğumdan sonra tam olarak sergilenmekte (Kristal, 2009) ve yavruların gözlerini açtıkları ve daha bağımsız oldukları postnatal ikinci hafta sonunda hızlıca azalmaktadır (Cramer ve ark., 1990).

2. Erken Yaşam Stresi ve Beyinde Yapısal Değişiklikler

Beyin gelişimi gebelik sırasında başlamakta, doğum sonrası erken postnatal süreçte devam etmekte ve yetişkin dönemde beyin olgunluğa ulaşmaktadır. Ancak, beynin gelişmesi üniform bir süreç değildir (Giedd ve ark., 2009). Rodentler postnatal ilk 3 hafta boyunca annelerine bağımlıdır ve özellikle ilk 2 hafta sıçan beyninin gelişmesinde kritik öneme sahiptir. İnsanda beyin gelişmesi gebeliğin 9. ayında pik yaparken, sıçanlarda doğumun ikinci haftasından itibaren bir artış görülmektedir. Sıçan beyninin gelişmesi doğumdan önce özelleşmiş astrositlerin ve piramidal hücrelerin ani bir gelişimini içermesine rağmen, beyin büyümesinin pike çıktığı, miyelinizasyon ve bulbus olfaktarius hücreleri ile dentate gyrus granüler hücrelerinin ve serebellumun gelişimi postnatal 7-14. günlerde gerçekleşmektedir (Rodier, 1980; Morgane ve ark., 2002). (Şekil 1) Postnatal dönemde spesifik maternal davranışlar ile glukokortikoidlerin strese cevabı düşük seviyelerde sürdürülmektedir ve bu durum uygun bir beyin gelişimi için esansiyeldir. Erken yaşam stresi insanlarda beyinin çeşitli bölgelerine etki etmektedir. Emosyonel kötü deneyim öyküsüne sahip yetişkin bireylerde medial prefrontal kortikal hacimde azalma (van Harmelen ve ark., 2010) ve bakım evinde büyütülmüş çocuklarda orbito-frontal kortikal hacimde azalma (Pollak ve ark., 2010) ile amigdala hacminde artışlar (Tottenham ve ark., 2010) gözlemlenmiştir. Son zamanlarda kanıtlar çeşitli psikiyatrik bozukluklara sahip hastalarda erken yaşam stresinin kortikal duygusal sürecin değişmesiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Weber ve ark., 2009).

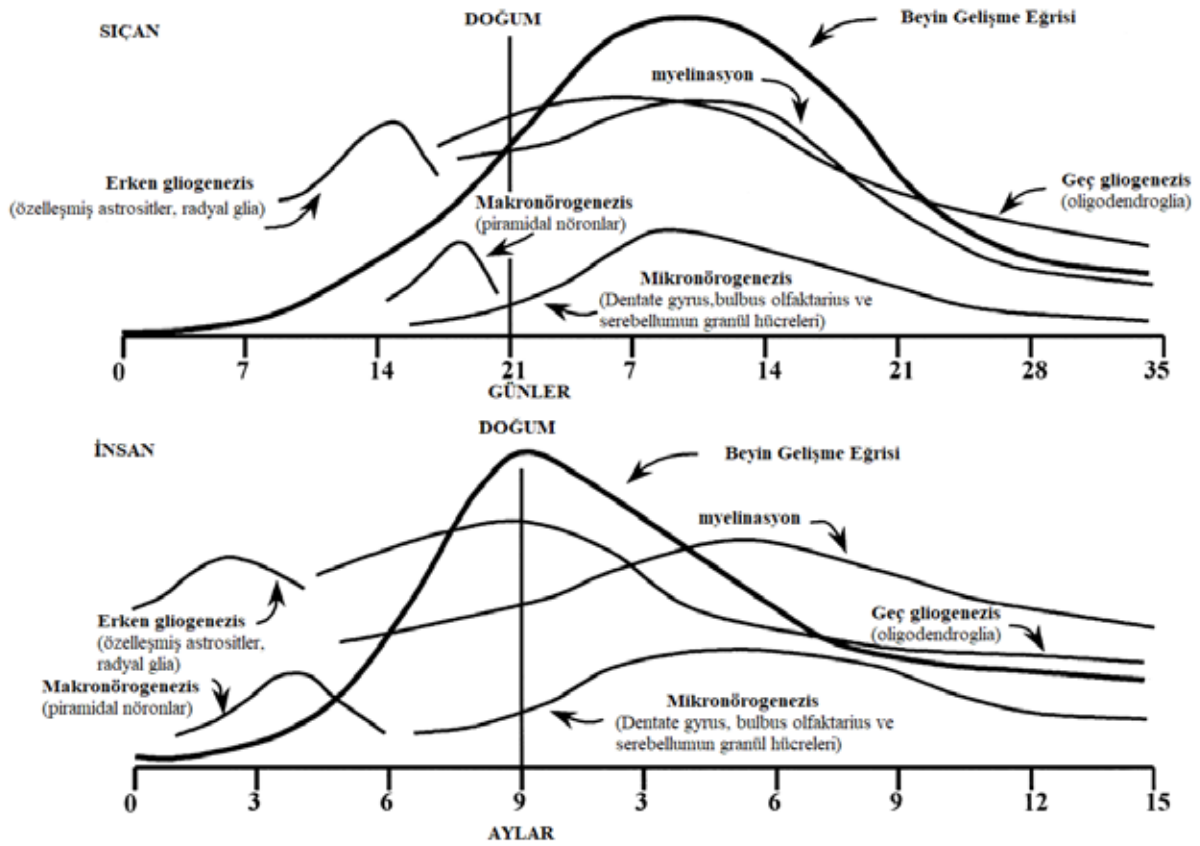
21 günlük sıçanları erken süttan kesme amigdala hızı miyelinizasyon ile hipokampüste ve prefrontal kortekste beyin türevli nörotropik faktör (BDNF) protein konsantrasyonunda ve dentate gyrus nörogenesisinde azalma ile sonuçlanmaktadır (Kikusi ve Mori, 2009). Hipokampal nörogenesiste bir azalmanın depresyonun patofizyolojisi ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Duman ve Monteggia, 2006). Stres erken nörogenesisi, sinaptik üretimi ve miyelinizasyonu postnatal gelişme evresinde etkilemektedir. Erken postnatal MS'in beyinde yapısal hasarlara neden olduğu ve yetişkin dönemde öğrenme ve bellekte kalıcı

değişikliklerle sonuçlandığı rapor edilmiştir (Huot ve ark., 2002; Pryce ve Feldon, 2003). Tam mekanizması halen bilinmemesine rağmen, sıçanlar stresli koşullarda büyütüldüğünde gelişmelerinin erken dönemlerinde yetişkin benzeri korku retensiyonu ve ekstinksiyonu sergilemektedirler (Callaghan ve ark., 2013). Postnatal MS yaşamış genç sıçanlarda süt kesimi sonrası sosyal izolasyonun hiperfajiyi ve ağırlık kazanımını artırdığı rapor edilmiştir (Ryu ve ark., 2009). MS öyküsüne sahip gençlerde strese cevapta mesolimbik dopaminerjik aktivitede bozukluk ile birlikte lezzetli besinlerden zevk alamama (Noh ve ark., 2008) ve gecikmiş hipokampal sinaptik gelişme (Anderson ve Teicher 2004) görülmektedir.

Yetişkin sıçanlarda MS'e benzer tekrarlı stres nöronal atrofiyi arttırmakta (Liston ve ark., 2006) ve mediyal prefrontal korteksin anterior singulat korteks ve prelimbik bölgelerinde dendritik yoğunluğu ve dallanmayı azaltmaktadır (Radley ve ark., 2004; Radley ve ark., 2006). Erken yaşam stresi hipokampüste piramidal nöronların dendritik büyümesinde değişikliklere neden olabilmektedir (Monroy ve ark., 2010; Magarinos ve ark., 2011). MS rodentlerde somatosensör ve infralimbik kortekste nöronlarda yapısal bozukluklara yol açmaktadır (Ovtscharoff ve Braun, 2001; Bock ve ark., 2005). Son zamanlarda erken yaşam stresinin mikrogialların motilitesinde *in vivo* değişikliklere neden olduğu da gözlenmiştir (Takatsuru ve ark., 2015).

3. Maternal Separasyon ve HPA-Eksen İlişkisi

Rodentlerde strese cevabın az olduğu, HPA-ekseninin hızlı bir regresyon gösterdiği tek bir dönem vardır ve bu "stres hiporesponsif periyot" (SHRP) olarak adlandırılmaktadır (Levine, 2001). Bu periyot sıçanlarda postnatal 4. gün ile 14. günler ve farelerde postnatal 2. gün ile 12. günler arasında gözlenmektedir. Bunun insanlardaki karşılığı postnatal 12-15. haftalardır (Schapiro ve ark., 1962; Tanapat ve ark., 2001). SHRP periyodu boyunca HPA-eksen çevresel stresörlere neredeyse duyarlıdır ve bazal koşullarda dolaşımdaki glukokortikoid miktarları düşüktür (Sapolsky ve Meaney, 1986). Ontojeni sırasında düşük ve stabil kortikosteron miktarları merkezi sinir sistemi (MSS)'nin normal büyümesi ve gelişmesi için gereklidir. SHRP, ontojeni sırasında MSS'nin normal gelişmesi ve büyümesi için gerekli olan düşük ve sabit kortikosteron konsantrasyonundan dolayı 'adaptif faz' olarak düşünülmektedir (Doupe ve ark., 1985; Meyer ve Frairman, 1985). SHRP'nin stres kaynaklı aşırı glukokortikoid reseptör stimülasyonuna karşı nöroprotektif olduğu varsayılmaktadır (Sapolsky, 1996; Sapolsky ve Meaney, 1986). Rodentlerde annenin varlığının SHRP sürecinde HPA-eksen aktivitesini baskıladığı görülmüştür. MS, SHRP sırasında strese cevabın başlamasını tetikler. SHRP'nin MS'e bağlı bozukluğu beyinde yüksek glukokortikoid konsantrasyonlarına ve reseptör aktivasyonuna neden olabilir ve sonraki yaşamında canlılığın beyin ve davranışlarını etkileyebilir. Bu dönemde strese cevaba karışan en önemli nöroendokrin sistem olan HPA eksenini aktive olduğunda, yoğun hücresel değişiklikler meydana gelmektedir. MS gibi strese maruz kalma beyin gelişiminde güçlü bir etkiye sahip olan kortikosteronların salgılanmasını arttırmaktadır (Catalani ve ark., 2000). MS öyküsüne sahip sıçanların kortikosteron değerleri hem bazal durumda hem de strese olan cevapta kontrol gruplarına göre daha yüksektir (O'Mahony ve ark., 2009). MS hipokampüste kortikosteron sinyaline aracılık eden mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerinin artışına neden olmaktadır (Ladd ve ark., 2004). Tekrarlı MS periyodu öyküsüne sahip yetişkin sıçanlarda stresör kaynaklı kortikosteron ve hipotalamik CRF mRNA değerleri artmıştır (Plotsky ve Meaney, 1993). MS öyküsüne sahip sıçanların amigdalasında CRF mRNA miktarında artışlar görülmüştür (Barna ve ark., 2003). Postnatal 2-14. günler arasında 3 saatlik separasyon uygulaması yetişkin



Şekil 1. İnsanlarda ve sıçanlarda beyin gelişmesinin zamanlama ve hız eğrisi (Morgane ve ark., 2002).

Long-Evans sıçanlarda paraventricüler nükleusta CRF mRNA değerinde artışa neden olmuştur (Huot ve ark., 2001; Plotsky ve ark., 2005). Erken yaşam stresine ya da travmaya maruz kalmak kronik ağrı sendromları ve HPA-eksen anormalliklerinin gelişmesiyle ilişkilidir (Maniam ve ark., 2014). El değmemiş (non-handled) kontrol hayvanlarına göre, MS öyküsüne sahip yetişkin hayvanlarda bazal ve uzun süreli stres kaynaklı kortikosteron, ACTH ve hipotalamik kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) sekresyonlarında ve CRF mRNA ekspresyonunda artışlar görülmüştür (Plotsky ve Meaney, 1993; Liu ve ark., 1997). Normalde strese cevap erken postnatal yaşam süresince oldukça düşükken (Walker ve ark., 1991), MS yaşam boyu HPA-ekseninin hiperaktivitesine neden olmaktadır (Lippmann ve ark., 2007; Holmes ve ark., 2005). Buna karşın, kısa süreli MS'in (handling) anksiyete benzeri davranışı, HPA-ekseni tonusunu ve yetişkinlikte strese cevabı azalttığı görülmüştür (Plotsky ve ark., 2005).

4. Maternal Separasyon ve Beyinde Nörokimyasal Değişiklikler

Genetik olarak Wistar sıçanlarına benzeyen Wistar-Kyoto sıçanları strese duyarlı oldukları ve yüksek depresif/anksiyete-benzeri davranış gösterdikleri için, iyi bir MS modeli seçeneği oluştururlar (Nam ve ark., 2014). MS öyküsüne sahip hayvanlarda birçok nörotransmitter farklılıklar tanımlanmış olmasına rağmen, en tutarlı değişiklikler merkezi monoaminerjik sistemde görülmektedir (Daniels ve ark., 2004; Kuramochi ve Nakomura, 2009; Panagiotaropoulos ve ark., 2004). Arborelius ve Eklund (2007), sıçanlarda uzun süreli maternal separasyonda (günde iki defa 180 dakika ve 2 hafta) beyin bölgelerinin serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemlerinde kalıcı değişikliklere rastlamışlardır. Postnatal MS'in hipoksik ventilasyona cevapta

ve sirkadiyan ritimde değişikliklere neden olduğu görülmüştür (Yoshihara ve ark., 2005; Kinkead ve ark., 2005). MS sonrasında opioidlere, psiko-stimülanlara ve alkole karşı değişmiş duyarlılık gözlenmiştir (Kalinichev ve ark., 2001; Mathews ve ark., 2001; Li ve ark., 2003). MS stresi hayvanlarda ağrı eşiğini düşürmekte ve bu etki merkezi sinir sisteminde opioid sistemin hipofonksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (Kwok ve ark., 2014; Benardi ve ark., 1986; Kehoe ve Blass, 1986).

Serotonin (5-HT) beyin ve bağırsakta önemli bir nörotransmitter olup, beyin-bağırsak-ekseninin önemli bir bileşenidir (Kilens ve ark., 2003). Separasyona uğramış sıçanlarda 5-HT sisteminde değişiklik gözlenmektedir (Daniel ve ark., 2004) ve serotonerjik nörotransmisyonun azalması ile sonuçlanmaktadır (Lee ve ark., 2007). Frontal kortekste 5-HT artışı ile korteks ve hipokampüste 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin ekspresyonlarında artış gözlenmiştir (Vazquez ve ark., 2000). MS, dorsal raphe nükleustaki serotonerjik nöronların belirli ilaçlara olan cevabını etkilemiş (Gartside ve ark., 2003; Arborelius ve ark., 2004) ve medial prefrontal kortekste ve hipotalamusta 5-HT bazal değerlerinde değişikliğe neden olmuştur (Mathews ve ark., 2001). MS'in yetişkinlerde 5-HT_{1A} reseptörü üzerine olası etkileri konusunda yapılan çalışmaların bulguları birbirleriyle çelişkilidir. Yapılan *in vivo* çalışmalarda MS'in dorsal raphe nükleusunda 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin aşırı duyarlılığı (Arborelius ve ark., 2004) veya duyarlılığı (Gartside ve ark., 2003) rapor edilmiştir. Bulgular sıçan soyuna, separasyon süresine ve kontrol sıçanı olarak seçilecek hayvana uygulanan handling (H), non-handled (NH) ya da animal facilitated rearing (AFR) gibi prosedürlere bağlı olarak değişmektedir (Pryce ve Feldon, 2003). Depresyonun serotonin metabolizmasında ve beyinde serotonin reseptörlerinin sayısında azalma ile bağlantılı olduğu (van Praag, 2004) ve

serotonin nörotransmitter fonksiyonundaki azalmanın aşırı alkol tüketimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (LeMarquand ve ark., 1994). Buna karşın, MD öyküsüne sahip erkek hayvanlarda hipotalamusta serotonin döngü oranında artış görülürken, hipokampal 5-HT nörotransmisyonu etkilenmemiştir (Rentesi ve ark., 2010). Genç erkek ve dişi sıçanların beyinlerinin tüm bölgelerinin (prefrontal korteks, hipokampus, striatum, orta beyin, amigdala) analizlerinde 5-HT artışı görülmüş, ancak sebellumda değişiklik gözlenmemiştir (Llorente ve ark., 2010). MD süreci için tanımlanan davranışsal etkilerden depresyon benzeri fenotipinde (Llorente ve ark., 2007; Zamberletti ve ark., 2012) ve uyarılabilirlikte artışa (Marco ve ark., 2007), agresif davranışlar (Zamberletti ve ark., 2012) ve vücut ağırlığında azalmaya (Viveros ve ark., 2010a) serotonerjik sistemdeki bu anormallikler aracılık etmektedir. HPA-eksen bozukluğu depresyon ve anksiyete benzeri davranış ve serotonerjik nörotransmisyonunda değişikliklerle sonuçlanmaktadır.

MD öyküsüne sahip yetişkin erkek hayvanlarda kontrollere göre prefrontal kortekste, amigdalada ve striatumda dopamin döngüsünde artışa neden olmaktadır (Rentesi ve ark., 2013). Buna karşın, erkek ve dişi genç hayvanların diğer beyin bölgelerinde dopamin döngüsünde artış gözlenirken, striatumunda azalma gözlenmiştir (Llorente ve ark., 2010).

MS, yetişkin sıçanlarda bellek bozukluğuna ve hipokampal beyin türevli nörotropik faktör (BDNF) değerlerinde azalmaya neden olmaktadır. Pinheiro ve ark. (2015), MS sürecinde sıçanlara valporic asit ve topiramate uygulamasının yetişkin dönemde bellek kaybını ve BDNF miktarındaki maternal separasyon kaynaklı azalmayı hafiflettiğini gözlemlemişlerdir. BDNF anormallikleri çoğunlukla süttan kesmeden sonra (postnatal 21.gün) görülmesine rağmen, erken MD'un yetişkin erkeklerin hipokampusunda BDNF miktarlarında (mRNA ve protein miktarları) bir azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (Roceri ve ark., 2002). Stres hipotalamusta noradrenerjik taşınmada ve hipokampüste noradrenalinin bazal konsantrasyonunda değişiklikler oluşturmuştur (Matthews ve ark., 2001; Daniels ve ark., 2004). MS nedeniyle değişikliğe uğrayan diğer bir nörotransmitter de noradrenalinidir. MS'nin anksiyete ve korku davranışı gösterme ile ilişkili olan singulat kortekste noradrenalinin konsantrasyonunu azalttığı saptanmıştır (Arborelius ve Eklund, 2007).

Son çalışmalarda MS nedenli davranış bozuklukları genel olarak prefrontal kortekste GABAerjik devrenin disfonksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (Le Magueresse ve Monyer, 2013). GABAerjik nöronlar postnatal gelişme sırasında sadece kortikal fonksiyonlar için değil, aynı zamanda tüm nöronal devrenin gelişimi için yaşamsal öneme sahiptir (Pirker ve ark., 2000; Bowery ve ark., 1987). Neonatal gelişim süresince anne-yavru etkileşimine müdahaleler GABAerjik sistemde kısa ve uzun süreli etkilere neden olabilmektedir (Cirulli ve ark., 2010; Pryce ve Feldon, 2003). Erken yaşam stresi medial prefrontal kortekste GABA bağlanma alanlarının yüksek MS bağlanma affinitesini azaltmakta (Caldji ve ark., 2000; Plotsky ve ark., 2005), buna karşın anksiyeteyi ve HPA-ekseninin strese olan cevabını artırmaktadır (Giachino ve ark., 2007). MS, hayvanlarda medial prefrontal korteks, lokus seruleus ve nukleus traktus solitariusus noradrenerjik hücre gövdesinde gamma amino bütirik acid A (GABAA) reseptörlerini azaltmıştır (Caldji ve ark., 2000). Neonatal MS, solunumun düzenlenmesine karışan anahtar bütünlleştirici yapılarda, inhibitör (GABAerjik) ve uyarıcı düzenleme mekanizmaları arasındaki dengeli bozabilmektedir (Kinkead ve Gulemetova, 2010). Stres beyinde birçok uyarıcı nörotransmisyonun sorumlu olan glutamat sistemini de etkilemektedir (Fontella ve ark., 2004). Akut stres frontal kortekste (Moghaddam, 1993), ve hipokampüste (Lowy ve ark., 1993) glutamat salınımına neden olmaktadır. Pickering ve ark. (2006), 360 dakika MS uygulanan sıçan-

larda 15 dakika MS uygulanan sıçanlara göre hipokampüste NMDA NR2A ve AMPA GluR1 ve GluR2 reseptörleri mRNA ekspresyonunun önemli derecede düşük olduğunu, ancak prefrontal kortekste bir farklılığa rastlanılmadığını, sonuçta uzun süreli MS'nin hipokampüste nöroadaptif değişikliklere neden olabileceğini rapor etmişlerdir. Erken yaşam duygusal travması yavrularda glutamaterjik nörotransmisyonunda hipokampal AMPA ve NMDA glutamat reseptör ekspresyonu ile birlikte uzun süreli değişikliklere neden olabilmektedir (Pickering ve ark., 2006; Ryan ve ark., 2009). Glutamat NMDA reseptör alt tipleri NR-2A ve NR-2B ekspresyonunda uzun süreli azalmalar glutamaterjik sistemin hipofonksiyonuna neden olur (Roceri ve ark., 2002). MS, REM uykusunda artışa neden olmaktadır (Hofer, 1976).

Son zamanlarda genç sıçanlarda cinsiyet ve bölge bağımlı MD'nin de etkisi tanımlanmıştır. MD öyküsüne sahip erkeklerin hipokampal formasyonunda sinaptik NMDA reseptörleri (GluN2A/GluN2B) alt tipleri kompozisyonu oranında fizyolojik değişiklikler olmadığı, ancak AMPA reseptör alt tiplerinin sayılarında azalma olduğu gözlenmiştir (Viviani ve ark., 2013).

Endokannabinoid sistem evrimsel olarak eski bir lipid sinyal sistemidir ve iki G protein çifti cannabinoid reseptörü (CB1R ve CB2R) içermektedir. Merkezi sinir sisteminde CB1R sinaptik plastisiteyi, nöronal uyarılabilirliği, ödül ve motivasyonu, ilaç tüketimi ve bağımlılığını, emosyonel durumu, öğrenme ve belleği, lokomasyonu, açlığı ve termoregülasyonu düzenlemektedir (Patel ve ark., 2004; de Kloet ve ark., 2005; Mendez-Diaz ve ark., 2012; Romano-Lopez ve ark., 2012; Skaper ve Di Marzo, 2012; Mechoulam ve Parker, 2013; Mendez-Diaz ve ark., 2013). MS stresinin endokannabinoid sistemde değişikliklere yol açarak alkol tüketimini kolaylaştırdığı görülmektedir. Endokannabinoid sistem çeşitli beyin bölgelerinde, özellikle stres ve emosyonel davranışları düzenleyen prefrontal korteks ve HPA-eksende farklı nöronal aktiviteleri düzenlemektedir (Herkenham, 1990; Mackie, 2005). MD erkeklerde endokannabinoid ilişkili genlerin ekspresyonu frontal kortekste artmışken, dişilerde MD nedenli gen ekspresyonu artışı sadece dorsal hipokampüste gözlenmiştir (Marco ve ark., 2014). Endokannabinoid sistemin emosyonel homeokineze, strese cevaba, algısal fonksiyona ve motivasyona önemli ölçüde karıştığı bilinmektedir (Marco ve Viveros, 2009; McLaughlin ve Gobbi, 2012; Wotjak, 2005).

IGF-1 ve IGF reseptörleri nöronal gelişme ve canlılık olaylarına karışan tropik faktör olarak incelenmiştir. Uzun süreli MD'nin hipotalamik IGF-1 ve IGF reseptörlerinin mRNA miktarlarını etkilemediği (Viveros ve ark., 2010b) belirtilmiştir. Buna karşın MD sırasında IGF reseptör mRNA değerlerinde değişiklik gözlenmezken, IGF-1 mRNA değerlerinde dalgalanmalar olduğu, IGF-1 mRNA miktarının MD'den kısa bir süre sonra hemen azaldığı ve 12 saat sonra arttığı (Viveros ve ark., 2010a) rapor edilmiştir.

Sıçanlarda yavruların meme ile beslediği dönemde maternal prolaktin konsantrasyonunun arttığı ve strese karşı HPA-eksen aktivitesinde azalma meydana geldiği görülmüştür (Lonstein, 2005). Östrojen maternal davranışların düzenlenmesinde rol oynamaktadır ve beyinde iki tip reseptörü (ER α ve ER β) bulunmaktadır. Gebelik ve doğum sırasında östrojen reseptörleri hipotalamusta değişikliğe uğrar ve amigdalaya yayılır (Wagner ve Morrell, 1996; Greco ve ark., 2003). Annenin yüksek seviyede yalama, tımarlama ve arched-back nursing göstermesi hipotalamusun preoptik bölgesinde fazla miktarlarda ER α ve oksitosin reseptörüne sahip olmasından kaynaklanmaktadır (Francis ve ark., 2000; Champagne ve ark., 2001). Östrojen reseptörleri serotonerjik sistem fonksiyonlarının düzenlenmesine karışmakta, serotonin reseptörlerinin fonksiyonunu ve düzenlenmesini etkilemektedir (Bethea ve ark., 2002). Maternal davranışın başlaması ve sürdürülmesinde oksitosin anahtar hormonlardan

birisidir (Pedersen ve Boccia, 2002). Oksitosin HPA-ekseni ile etkileşmekte ve endojen anksiyolitik olarak rol oynamaktadır (Neumann, 2002; Stachowiak ve ark., 1995; Treit ve Fundytus, 1988). Maternal davranışın düzenlenmesinde oksitosinerjik ve serotonerjik sistemler yaşamsal rol oynarlar.

5. Maternal Separasyonun Davranış Üzerine Etkisi

Erken yaşam stresi yaşamış hayvanların Elevated Plus Maze testinin kapalı kolunda geçirdiği zamanın uzaması anksiyete varlığını belirtmektedir (Girardi ve ark., 2014). Non-handled kontrol grubuna göre MS-erkek ve dişi sıçanlarda elevated plus maze testte artmış anksiyete benzeri davranış gözlenmiştir (Wigger ve Neumann, 1999). Postnatal 2-21. günlerde günlük 3 saat MS uygulanmış yetişkin erkek sıçanlar Elevated Plus Maze Test değerlendirmesinde kontrol grubuna göre anksiyete benzeri davranışta artış göstermektedir (Aisa ve ark., 2007). MS-sıçanlarında yetişkin dönemde 3 haftalık kısıtlama (restraint) stresi uygulama anksiyete benzeri davranışı artırmaktadır (Eiland ve McEwen, 2012). MS öyküsüne sahip yetişkin sıçanlar Open Field Test Maze platformunun merkezine daha az giriş yapmakta ve merkezde daha az zaman harcamaktadır (Lambás-Señas ve ark., 2009). MD öyküsüne sahip yetişkin sıçanlarda kuyruk asma testinde hareketsiz kalma süresinin arttığı gösterilmiştir (Martini ve Valverde, 2012). İki veya üç haftalık MS öyküsüne sahip yetişkin sıçanların yüzme süresinde azalma ve hareket-sizliğe yatkın olduğu gözlenmiştir (Lambás-Señas ve ark., 2009; Lee ve ark., 2007). Ayrıca, Morris Water Maze testi ile ölçülen algısal fonksiyonlardan öğrenme ve yeni obje tanıma da bozulabilmektedir (Aisa ve ark., 2007). MD öyküsüne sahip genç hayvanlarda zorlamalı yüzme testinde depresyon benzeri davranış fenotipi ve hareketsiz geçen zamanda bir azalma belirlenmiştir (Llorente ve ark., 2007). Diğer bir çalışmada MD öyküsüne sahip hem erkek hem de dişi yetişkin sıçanlarda zorlamalı yüzme testinde hareketsiz geçen zamanda bir artış görülmüştür (Zamberletti ve ark., 2012). MD-sıçanlarda postnatal 12-16 günler arasında yürümede, keşfedici davranışta (rearing behaviour) ve tımarlama davranışında bir azalma rapor edilmiştir (Ellenbroek ve ark., 2005). Novel Object Testinde yeni objeleri tanımlamada dişi ve erkek MD-hayvanlarda önemli bir azalmaya ek olarak yeni arayış girişiminde de bir azalma gözlenmiştir (Llorente ve ark., 2011).

Tam mekanizması bilinmesede, MS beyinde ödül/pekiştirme sistemlerinde değişikliklere neden olmaktadır (Moffett ve ark., 2007). Erken yaşamdaki kötü deneyimler, özellikle erken kronik stres normal ödül arama mekanizmasını bozmakta ve kişilerde depresif hastalıklara, özellikle de aşırı ilaç ve alkol kullanımı gibi nöropsikiyatrik durumlara yatkınlığı artırmaktadır (Pryce ve ark., 2005). Rodentlerde MS alkol tercihini direkt olarak etkilememekte, ancak ikinci bir stresör etkisiyle alkol tüketiminde artma ve nöroanatomik ve nörokimyasal bozukluklar görülmektedir (Penasco ve ark., 2015). MS kaynaklı morfolojik anormallikler sıçanların aşırı alkol tüketimine, depresif davranışlara, anhedoniya ve sukroz içmeye predispoze hale getirir. MS'nin alkole ve diğer ilaçlara bağımlılığı oldukça artırdığı bilinmektedir (Levine, 2001; Romano-Lopez ve ark., 2012). MS depresif davranışlara yol açmakta, zorlamalı yüzme testinde stres hormonları cevabını ve erkekler arasında kontrollere göre agresif davranışları artırmaktadır (Veenema ve ark., 2006). Gençlikte sosyal oyun davranışları sadece ödül olmayıp, gelişmeye çok sayıda yararlar sağlamaktadır. MS genç sıçanlar arasında agresif oyun davranışlarını (ısıрма ve kuyruk çekme) artırmakta (Veenema, 2009), yetişkinlikte de bu sıçanlar giderek azalan sosyal davranışlar sergilemektedir. Ancak, 3-4 saatlik kısa izolasyon türdeşleri ile etkileşimleri artırabilmektedir (Martin ve Caro, 1985). Tekrarlı kısa MS (MS 15 dakika) anne sıçanlar için stresli

olurken, uzun süreli MS'nin (MS 240 dakika) stres oluşturmadığı gözlenmiştir (Eklund ve ark., 2009).

MS sıçanlarda davranışsal ve nörokimyasal değişiklikler büyük ölçüde cinsiyete bağlıdır (Barna ve ark., 2003; Orelund ve ark., 2009; Viveros ve ark., 2009; Desbonnet ve ark., 2008). İnsanlardakinin tersine, dişi sıçanlar MS nedenli davranışsal değişikliklere dirençlidir (Leon Rodriguez ve Duenas, 2013). Rodentlerde ultrasonik iletişimin hem emosyonel hem de iletişimsel fonksiyonlara sahip olduğu görülmektedir (Van Zyl ve ark., 2014; Wöhr ve ark., 2015). MS öyküsüne sahip olan erkek sıçanların kendileri için yeni olan bir şeye artan 22 kHz ses ile cevap vermeleri depresyon fenotipinin belirtisidir (Dimatelis ve ark., 2012).

6. Maternal Separasyonun İmmun Sistem ve Gastrointestinal Etkileri

Davranışsal ve endokrin değişikliklere immün değişiklikler eşlik etmektedir (De la Fuente ve ark., 2009). Psikolojik stresin immün sistem üzerine etkisi yaygın olarak çalışılmış ve immün hücrelerin stres ilişkili birkaç peptid için reseptör ekspresyonu gösterilmiştir (Song ve ark., 1995). MS'in sıçanlarda proinflatuar sitokinlerden TNF- α ve IFN- γ kan değerlerinde (O'Mahony ve ark., 2009) ve IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4 ve IL-10 sitokinlerinin kolonik mRNA ekspresyonlarında artışına neden olduğu görülmektedir (Barreau, 2004b). MD öyküsüne sahip sıçanlarda immün cevap bozukluğu yaşam boyu görülmektedir. Timus ve dalakta doğal öldürücü hücrelerin aktivitesinde sadece yetişkinlerde bir azalma gözlenirken, genç hayvanlarda mitojene olan lenfoproliferatif cevapta ve neonatallarda kemotaksis indeksi azalma gözlenmiştir (De la Fuente ve ark., 2009). Kolon, dalak ve karaciğerde MS kaynaklı yangısal değişiklikler gözlenmiş ve IL-1 β , Th1 ve Th2 sitokinleri önemli oranda artmıştır (Barreau ve ark., 2004b). MS, kolonik mukoza tabakasında yapı tanıma reseptörlerinde (pattern recognition receptor) değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (McKernan ve ark., 2009). Kolonik bariyer disfonksiyonu ve permabilite artışı epitelde bakteri adhezyonunu ve lamina propriada yangısal hücre infiltrasyonunu artırabilmektedir (Yang ve ark., 2006).

Erken yaşam stresi olarak MS, HPA-eksen fonksiyonunda değişikliklerle birlikte stres kaynaklı defekasyon artışı (O'Malley ve ark., 2010), kolorektal duyarlılık ve ağrı eşiğinin düşmesi (Gibney ve ark., 2010) yanında, dolaşımdaki IL-6 düzeylerinde artış gibi immünojenik değişikliklere (O'Mahony ve ark., 2009) de neden olmaktadır. Rodentlerde neonatal MS, insanda erken yaşam travması nedeni beyin-bağırsak eksenini değiştirdikleri için iyi bir modeldir. Erken yaşam stresi rodentlerde kolonik enterokromaffin hücrelerin sayısında (Bian ve ark., 2010) ve kolonda kolorektal şişkinlik ile birlikte 5-HT miktarında önemli bir artışa neden olmaktadır (Ren ve ark., 2007). Separasyon uygulanmış sıçanlarda makromolekül permeabilitesi, non-separe normal kontrollere göre artış göstermiştir (Gareau ve ark., 2007a). MS, enterik sinir sisteminin plastisitesi ve yoğunluğunda zamana bağlı değişikliklere neden olabilmektedir (Barreau ve ark., 2008). MS uygulanan yavruların bağırsaklarındaki kolinerjik aktivite kolin asetil transferaz ekspresyonunun artmasıyla değişmektedir (Gareau ve ark., 2007a). MS, mukozal iyon transportunda ve makromoleküllerin epitelyal permeabilitesinde, intestinal mukozaya penetre olan kommensal bakterilerde (Gareau ve ark., 2007a; Gareau ve ark., 2006; Barreau ve ark., 2004a; Barreau ve ark., 2004b), bakterilerin iç organlara doğru yer değiştirmesinde (Barreau, 2004b) ve motilitede (Soderholm ve ark., 2002) artışlar ile intestinal müsin/mukusta azalma (O'Malley ve ark., 2010) ve bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler (O'Mahony ve ark., 2009; Garcia-Rodenas ve ark., 2006; Bailey ve Coe, 1999) gibi bağırsak disfonksiyonuna neden

olabilmektedir. Çocukluktaki travmatik olaylar sonraki yaşamda psikiyatrik hastalıkların ve fonksiyonel bağırsak hastalıklarının gelişmesi ile de ilişkilidir (Larkin ve Read, 2008; Bradford ve ark., 2012). MS deneyimi yetişkinlerde HPA-ekseninin aşırı tepkisine (Gareau ve ark., 2008), depresyon ve anksiyete benzeri davranışlara (Varghese ve ark., 2006; Lippmann ve ark., 2007), kolinerjik nöronların immunotoksik hasara duyarlılığında artışa (Aisa ve ark., 2009) ve visseral hipersensitiviteye (Chung ve ark., 2007; Moloney ve ark., 2012; Hyland ve ark., 2009) neden olmaktadır. Neonatal MS rodent modellerinde kolorektal (Coutinho ve ark., 2002; Moloney ve ark., 2012; O' Malley ve ark., 2010) veya vaginal (Pierce ve ark., 2014) hipersensitivite artışı saptanmıştır. MS aynı zamanda anormal mikrobiyota kompozisyonu ile ilişkilidir (O'Mahony ve ark., 2009) ve probiyotiklerin erken yaşam stresine bağlı beyin ve bağırsak değişikliklerini düzelttiği gözlenmiştir (Desbonnet ve ark., 2010; Eutamene ve ark., 2007; Gareau ve ark., 2007b). Neonatal MS, sıçanlarda stres kaynaklı visserosomatik nosiseptif uyarıya cevabı değiştirmektedir (Coutinho ve ark., 2002). Sudo ve ark. (2004), HPA-ekseninin tam olarak fonksiyonel olması için erken gelişme döneminde mikroorganizmalarla etkileşimin gerekli olduğunu göstermişlerdir. O'Mahony ve ark. (2009), erken yaşam stresinin beyin-bağırsak ekseninde birçok değişikliklere neden olabileceğini, yetişkinlerde irritable bağırsak sendromu (IBS) ve psikiyatrik hastalıklar gibi stres ilişkili hastalıkların gelişmesine yol açabileceğini göstermişlerdir. Pusceddu ve ark. (2015), N-3 PUFA [(%80 EPA (eikosapentaenoik asit) ve %20 DHA (dokosaheksaenoik asit))] karışımının MS uygulanan Sprague Dawley dişi sıçanlarda bağırsak mikrobiyota bozukluğunu normalize ettiğini ve akut strese olan cevapta kortikosteron salınımını azalttığını gözlemişlerdir.

Klinik izlenimler fonksiyonel dispepsia (FD) hastalarında seküel ve fiziksel istismar gibi çocukluk travmaları prevalansının yüksek olduğuna işaret etmektedir (Geeraerts ve ark., 2009). Geçmişte bir şekilde istismara uğramış FD hastalarında, uğramamışlara göre abdominal semptomlar daha şiddetlidir (Oshima ve ark., 2015). FD'li hastalarda çocukluk travmasının gastrik hipersensitivite ve gastrik motor disfonksiyon ile beyin aktivitesinde farklılıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Geeraerts ve ark., 2009; Van Oudenhove, 2010; 2011). MS ile birlikte akut stres yetişkinlerde kolonik hipermotiliteye, bariyer disfonksiyonuna ve çeşitli nörotransmitterler aracılığıyla visseral hipersensitiviteye neden olmaktadır (Bian ve ark., 2011; Söderholm ve ark., 2002). Sıçanlarda anksiyetenin azalmasıyla sonuçlanan kısa MS'nin maternal bakım ve anksiyete arasındaki gastrointestinal bağlantısının intestinal kolesistokinin konsantrasyonunda bir artışla ilişkili olabileceği belirlenmiştir (Weber ve ark., 2009). Separasyon sırasında kolesistokinin antagonistleri uygulandığında kısa MS'nin anksiyolitik etkilerinin kaybolduğu gözlenmiştir.

7. Maternal Separasyonun Enerji Metabolizmasına Etkileri

Artan literatür bilgisi erken yaşam stresinin metabolizma, vücut ağırlığı ve enerji döngüsü üzerine uzun süreli etkilere sahip olabileceğini desteklemektedir. MD'nin kalıcı bir şekilde hayvanın enerji dengesini ve vücut ağırlığını etkilediği rapor edilmiştir (Bale ve ark., 2010; Fuente-Martín ve ark., 2012). Rodentlerde dolaşımdaki leptin konsantrasyonları postnatal ilk 2 hafta, özellikle postnatal 10. günlerde pik yapmaktadır (Cottrell ve ark., 2010). Bu artış besin alımını etkilememekte (Mistry ve ark., 1999), ancak beyin gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Ayrıca hipotalamik nöroendokrin sistemlerin gelişiminde anahtar bir rol aldığı ortaya konulmuş (Bouret ve Simerly, 2007) ve ekstrapitalamik alanlarda önemli nörotropik etkiler sergi-

lediği gözlenmiştir (Valerio ve ark., 2006). MD, sinyalizasyonu bozmakta ve postnatal 9 ile 10. günlerde görülen leptin pikinin oluşmasını engellemekte (Viveros ve ark., 2010a) ve leptin değerlerinde kalıcı bir azalmaya yol açmaktadır. Viveros ve ark. (2010a), leptin konsantrasyonlarının MD sonrası 12. saatte neredeyse belirlenemeyecek kadar azaldığını ve 12 saatten sonra anne ve kardeşlerle yeniden bir araya getirildikten sonra da leptin değerlerinin düşük düzeylerde kaldığını gözlemişlerdir. MD sırasında erkek ve dişi hayvanlarda leptin reseptör mRNA ekspresyonunda bir artış gözlemlenmesi, dolaşımdaki leptin azalmasına bir adaptasyon olarak yorumlanmıştır (Viveros ve ark., 2010a). MD öyküsüne sahip yetişkin hayvanlarda merkezi leptin duyarlılığında değişiklikler görülmüştür, ancak hipotalamik leptin reseptörü mRNA ekspresyonunda bir değişiklik olmamıştır (Mela ve ark., 2012). Leptinin HPA-eksenini etkilediği de kayıtlara geçmiştir (Roubos ve ark., 2012).

MD sırasında ve 12 saat sonrasında kan glikoz değerlerinde dramatik bir azalış gözlenmiştir (Viveros ve ark., 2010a). MD kaynaklı hipoglisemi gençlik ve yetişkin döneminde gözlenmektedir. Ancak, yalnızca MD öyküsüne sahip dişi sıçanlar erken gençlik çağlarında kontrole göre düşük glisemi göstermiştir (Mela ve ark., 2012). İnsülin değerleri MD'den hafif etkilenmiştir. MD sırasında erkek hayvanların insülin konsantrasyonlarında geniş dağılım gözlenmezken, kontrol erkeklerde dalgalanma gözlenmektedir. Buna karşın kontrol dişiler ve MD dişilerde insülin değerleri açısından değişiklik gözlenmemiştir (Viveros ve ark., 2010a). MD öyküsü sadece postnatal 35. günde dişiler arasında trigliserit düzeyinde bir azalmaya neden olmakta, daha ileri yaşlarda plazma total trigliserit değerlerini etkilememektedir. Adiponektin değerlerinin azalmaya eğilimli olduğu gözlenmiş, ancak kontrollerine göre önemli bir azalma sadece MD öyküsüne sahip yetişkin dişilerde rapor edilmiştir (Viveros ve ark., 2010b). MD'nin reproduktif endokrin eksenini etkilediği, MD öyküsüne sahip genç ve yetişkin erkeklerin testosteron ve östradiyol konsantrasyonlarının daha düşük olduğu, ancak dişilerde plazma östradiyol konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik olmadığı ve testosteron konsantrasyonunun saptanabilir değerlerin altında olduğu belirtilmiştir (Llorente ve ark., 2011; Viveros ve ark., 2010b).

8. Çevresel Zenginleştirmenin Etkileri

Çevresel zenginleştirme, sosyal ve fiziksel stimülasyonu artırarak pozitif yaşam deneyimlerini taklit eder. Bu canlıların süttan kesilme döneminde ya da sonraki yaşamında hem algısal hem de duygusal süreçleri üzerine yararlı etkiler oluşturmaktadır. Laboratuvar çevresel zenginleştirmenin fiziksel ve psikojenik stresörlerin negatif sonuçlarını önlediği ve geri dönüşümü kolaylaştırdığı görülmüştür (Koh ve ark., 2007; Leal-Galiciave ark., 2008). Çevresel zenginleştirme laboratuvar rodentlerinde; beyin yapısal kademelerinde plastisitede, fonksiyonel nörofizyolojik üretimde, belleği güçlenmesinde ve serebral korteks kalınlığında artış, dentritik dallanma, nörogenesis, sinaptogenesis ve uzun süreli potansiyalizasyon oluşturmaktadır (Baroncelli ve ark., 2010; Petrosini ve ark., 2009). Rodent modellerde peripubertal dönemde çevresel zenginleştirme uygulamasının MS'nin neden olduğu bazı olumsuz etkileri tersine çevirdiği gözlenmiştir. Gençlik döneminde yapılan çevresel zenginleştirmenin MS uygulanmış dişi ve erkeklerde algısal fonksiyon bozukluğunu ve erkeklerde dolaşımdaki proinflatuvar sitokinlerin artışını önlediği, ancak parvalbumin kaybını ve oksidatif stresi önlemediği saptanmıştır (do Prado ve ark., 2015). MS, erkek sıçan yavrularında hipokampüste mikrogial hücreleri ve yangısal cevabı periferik sitokin miktarlarından bağımsız olarak aktive etmekte ve hipokampüste astrosit yoğunluğunu azaltmaktadır

(Rogue ve ark., 2015).

Sonuç olarak, erken gelişim döneminde yaşanan olumsuz deneyimler yetişkin dönemde davranışları ve birçok fonksiyonu etkileyebilmektedir. Anne yoksunluğu ya da uzun süreli anne bakımından yoksun kalma merkezi sinir sisteminde yapısal, hormonal, nörokimyasal değişiklikler sonucunda birtakım davranışsal bozukluklara çocuğun kişilik gelişiminde geri dönüşümsüz ve şiddetli etkilerin oluşmasına yol açmaktadır. Aynı zamanda immun sistem, gastrointestinal sistem ve beyin bağırsak ekseninde de önemli değişiklikler neden olmaktadır. Tüm bu etkiler doğum sonrası maternal bakımın iyi olması, stressiz bir çevre koşulunun sağlıklı bir birey yetişmesi için vazgeçilmez olduğunu ortaya çıkarmaktadır. İyi dizayn edilmiş MS ve MD deneysel modelleri erken yaşam stresinin ve erişkin dönemde buna bağlı gelişen fonksiyon ve davranış bozukluklarının mekanizmalarının açıklanması ve insan gözlemsel ve longitudinal çalışmalarının tamamlanması bakımından önemlidir.

Kaynaklar

- Aisa B et al. (2009). Neonatal stress affects vulnerability of cholinergic neurons and cognition in the rat: involvement of the HPA axis. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1495–1505.
- Aisa B, Tordera R, Lasheras B, Del Río J, Ramírez MJ (2007). Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 32(3), 256–266.
- Andersen SL, Tomada A, Vincow ES, Valente E, Polcari A, Teicher MH (2008). Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*, 20: 292–301.
- Arborelius L, Eklund MB (2007). Both long and brief maternal separation produces persistent changes in tissue levels of brain monoamines in middle-aged female rats. *Neuroscience*, 145, 738–750.
- Arborelius L, Hawks BW, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB (2004). Increased responsiveness of presumed 5-HT cells to citalopram in adult rats subjected to prolonged maternal separation relative to brief separation. *Psychopharmacology*, 176, 248–255.
- Arias C, Solari AC, Mlewski EC, Miller S, Haymal B, Spear NE, Molina JC (2010). Social isolation and stress related hormones modulate the stimulating effect of ethanol in preweanling rats. *Behav Brain Res*, 211, 64–70.
- Bailey MT, Coe CL (1999). Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev Psychobiol*, 35, 146–155.
- Bale TL, Baram TZ, Brown AS, Goldstein JM, Insel TR, McCarthy MM, Nemeroff CB, Reyes TM, Simerly RB, Susser ES, Nestler EJ (2010). Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol. Psychiatry*, 68, 314–319.
- Barna I, Balint E, Baranyi J, Bakos N, Makara GB, Haller J (2003). Gender-specific effect of maternal deprivation on anxiety and corticotropin-releasing hormone mRNA expression in rats. *Brain Res Bull*, 62, 85–91.
- Baroncelli L, Braschi C, Spolidoro M, Begenisic T, Sale a Maffei L (2010). Nurturing brain plasticity: impact of environmental enrichment. *Cell Death and Differentiation*, 17, 1092–103.
- Barreau F, Cartier C, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L (2004a). Nerve growth factor mediates alterations of colonic sensitivity and mucosal barrier induced by neonatal stress in rats. *Gastroenterology*, 127, 524–534.
- Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L (2004b). Neonatal maternal deprivation triggers long term alterations in colonic epithelial barrier and mucosal immunity in rats. *Gut*, 53, 501–506.
- Barreau F, Salvador-Cartier C, Houdeau E, Bueno L, Fioramonti J (2008). Long-term alterations of colonic nerve-mast cell interactions induced by neonatal maternal deprivation in rats. *Gut*, 57, 582–590.
- Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C, Streicher JM (2002). Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front. Neuroendocrinol*, 23, 41–100.
- Bian ZX, Qin HY, Tian SL, Qi SD (2011). Combined effect of early life stress and acute stress on colonic sensory and motor responses through serotonin pathways: differences between proximal and distal colon in rats. *Stress*, 14, 448–458.
- Bian ZX, Zhang M, Han QB, Xu HX, Sung JJ (2010). Analgesic effects of JCM-16021 on neonatal maternal separation-induced visceral pain in rats. *World J Gastroenterol*, 16, 837–845.
- Boccia ML, Razzoli M, Vadlamudi SP, Trumbull W, Caleffie C, Pedersen CA (2007). Repeated long separations from pups produce depression-like behavior in rat mothers. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 65–71.
- Bock J, Gruss M, Becker S, Braun K (2005). Experience-induced changes of dendritic spine densities in the prefrontal and sensory cortex: correlation with developmental time windows. *Cereb. Cortex.*, 15, 802–808.
- Bouret SG, Simerly RB (2007). Development of leptin-sensitive circuits. *J. Neuroendocrinol.*, 19, 575–582.
- Bradford K, Shih W, Videlock EJ, Presson AP, Naliboff BD, Mayer EA, Chang L (2012). Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 10: 385–90. e381-383.
- Branchi I, Cirulli F (2014). Early experiences: building up the tools to face the challenges of adult life. *Dev. Psychobiol.*, 56, 1661–1674.
- Brunton PJ, Russell JA, Douglas AJ (2008). Adaptive responses of the maternal hypothalamic-pituitary adrenal axis during pregnancy and lactation neuroendocrinology. *Journal of Neuroendocrinology*, 7, 764–76.
- Caldji C, Francis D, Sharma S, Plotsky PM, Meaney MJ (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, 219–229.
- Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky PM, Meaney MJ (1998). Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci.*, 95, 5335–5340.
- Callaghan BL, Graham BM, Li S, Richardson R (2013). From resilience to vulnerability: mechanistic insights into the effects of stress on transitions in critical period plasticity. *Front. Psychiatry*, 4:90.
- Catalani A, Casolini P, Scaccianoce S, Patacchioli, FR, Spinozzi P, Angelucci L (2000). Maternal corticosterone during lactation permanently affects brain corticosterone receptors, stress response and behaviour in rat progeny. *Neuroscience*, 100, 319–325.
- Champagne F, Diorio J, Sharma S, Meaney MJ (2001). Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 98, 12736–12741.
- Chung EK et al (2007). Neonatal maternal separation enhances central sensitivity to noxious colorectal distention in rat. *Brain Res.*, 1153: 68–77.
- Cirulli F, Berry A, Bonsignore LT, Capone F, D'Andrea I, Aloe L, Alleva E (2010). Early life influences on emotional reactivity: Evidence that social enrichment has greater effects than handling on anxiety-like behaviors, neuroendocrine responses to stress and central BDNF levels. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.*, 34(6), 808-820.
- Cirulli F, Francia N, Berry A, Aloe L, Alleva E, Suomi SJ (2009). Early life stress as a risk factor for mental health: role of neurotrophins from rodents to non-human primates. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 33, 573–585.
- Cottrell EC, Mercer JG, Ozanne SE (2010). Postnatal development of hypothalamic leptin receptors. *Vitam. Horm.*, 82, 201–217.
- Coutinho SV, Plotsky PM, Sablad M, Miller JC, Zhou H, Bayati AI, McRoberts JA, Mayer EA (2002). Neonatal maternal separation alters stress-induced responses to viscerosomatic nociceptive stimuli in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 282, G307–G316.
- Cramer CP, Thiels E, Alberts JR (1990). Weaning in rats: I. Maternal behavior. *Dev Psychobiol*, 23, 479–493.
- Daniels WM, Pietersen CY, Carstens ME, Stein DJ (2004). Maternal separation in rats lead to anxiety-like behavior and a blunted ACTH response and altered neurotransmitter levels in response to a subsequent stressor. *Metab. Brain Dis.*, 19, 3–14.
- de Kloet ER, Joels M, Holsboer F (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.*, 6, 463–475.

- De la Fuente M, Llorente R, Baeza I, De Castro NM, Arranz L, Cruces J, Viveros MP (2009). Early maternal deprivation in rats: a proposed animal model for the study of developmental neuroimmunoendocrine interactions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1153, 176–183.
- Desbonnet L, Garrett L, Daly E, McDermott KW, Dinan TG (2008). Sexually dimorphic effects of maternal separation stress on corticotrophin-releasing factor and vasopressin systems in the adult rat brain. *Int J Dev Neurosci.*, 26, 259–268.
- Desbonnet, L et al (2010). Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, 170, 1179–1188.
- Dimatelis JJ, Stein DJ, Russell VA (2012). Behavioural changes after maternal separation are reversed by chronic constant light treatment. *Brain Res.*, 1480, 61–71.
- do Prado CH, Narahari T, Holland FH, Lee HN, Murthy SK, Brenhouse HC (2015). Effects of early adolescent environmental enrichment on cognitive dysfunction, prefrontal cortex development, and inflammatory cytokines after early life stress. *Dev Psychobiol.*, 21.
- Dong M, Giles WH, Felitti VJ, Dube SR, Williams JE, Chapman DP, Anda RF (2004). Insights into causal pathways for ischemic heart disease: adverse childhood experiences study. *Circulation.*, 28, 110(13), 1761–1766.
- Doupe AJ, Landis SC, Patterson PH (1985). Environmental influences in the development of neural crest derivatives: glucocorticoids, growth factors, and chromaffin cell plasticity. *J. Neurosci.*, 5, 2119–2142.
- Duman RS, Monteggia LM (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 59, 1116–27.
- Eiland L, McEwen BS (2012). Early life stress followed by subsequent adult chronic stress potentiates anxiety and blunts hippocampal structural remodeling. *Hippocampus*. 22(1):82-91
- Eklund MB, Johansson LM, Uvnäs-Moberg K, Arborelius L (2009). Differential effects of repeated long and brief maternal separation on behaviour and neuroendocrine parameters in Wistar dams. *Behav Brain Res.*, 12, 203(1), 69-75.
- Ellenbroek BA, Derks N, Park HJ (2005). Early maternal deprivation retards neurodevelopment in Wistar rats. *Stress*, 8, 247–257.
- Eutamene H, Bueno L (2007). Role of probiotics in correcting abnormalities of colonic flora induced by stress. *Gut*, 56, 1495–1497.
- Fontella FU, Vendite DA, Tabajara AS, Porciuncula LO, da Silva Torres IL, Jardim FM, Martini F, Souza DO, Netto CA, Dalmaz C (2004). Repeated restraint stress alters hippocampal glutamate uptake and release in the rat. *Neurochem. Res.*, 29, 1703–1709.
- Francis DD, Champagne FC, Meaney MJ (2000). Variations in maternal behavior are associated with differences in oxytocin receptor levels in the rat. *J. Neuroendocrinol.*, 12, 1145–1148.
- Fuente-Martín E., Granado M, García-Caceres C, Sanchez-Garrido MA, Frago LM, Tena-Sempere M, Argente J, Chowen JA (2012). Early nutritional changes induce sexually dimorphic long-term effects on body weight gain and their response to sucrose intake in adult rats. *Metabolism*, 61, 812–822.
- García-Rodenas CL, Bergonzelli GE, Nutten S, Schumann A, Cherbut C, et al (2006). Nutritional approach to restore impaired intestinal barrier function and growth after neonatal stress in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 43, 16–24.
- Gardner KL, Thirivikraman KV, Lightman SL, Plotsky PM, Lowry CA (2005). Early life experience alters behavior during social defeat: focus on serotonergic systems. *Neuroscience*, 136(1), 181-91.
- Gareau MG, Jury J, MacQueen G, Sherman PM, Perdue MH (2007b). Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut*, 56, 1522–1528.
- Gareau MG, Jury J, Perdue MH (2007a). Neonatal maternal separation of rat pups results in abnormal cholinergic regulation of epithelial permeability. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 293, 198–203.
- Gareau MG, Jury J, Yang PC, MacQueen G, Perdue MH (2006). Neonatal maternal separation causes colonic dysfunction in rat pups including impaired host resistance. *Pediatr Res.*, 59, 83–88.
- Gareau MG, Silva MA, Perdue MH (2008). Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr. Mol. Med.*, 8, 274–281.
- Gartside SE, Johnson DA, Leitch MM, Troakes C, Ingram CD (2003). Early life adversity programs changes in central 5-HT neuronal functioning in adulthood. *Eur J Neurosci.*, 17, 2401–2408.
- Geeraerts B, Van Oudenhove L, Fischler B, Vandenberghe J, Caenepeel P, Janssens J, Tack J (2009). Influence of abuse history on gastric sensorimotor function in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol. Motil.*, 21, 33–41.
- Giachino C, Canalia N, Capone F, Fasolo A, Alleva E, Riva M, Peretto P (2007). Maternal deprivation and early handling affect density of calcium binding protein-containing neurons in selected brain regions and emotional behavior in periadolescent rats. *Neuroscience.*, 145(2), 568-578.
- Gibney SM, Gosselin RD, Dinan TG, Cryan JF (2010). Colorectal distension-induced prefrontal cortex activation in the Wistar-Kyoto rat: implications for irritable bowel syndrome. *Neuroscience*, 165, 675-683.
- Giedd JN, Lalonde FM, Celano MJ, White SL, Wallace GL, Lee NR, Lenroot RK (2009). Anatomical brain magnetic resonance imaging of typically developing children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.*, 48, 465–470.
- Girardi CEN, Zanta NC, Suchecki D (2014). Neonatal stress-induced affective changes in adolescent wistar rats: Early signs of schizophrenia-like behavior. *Frontiers in Behavioral Neuroscience.*; 8.
- Greco B, Lubbers LS, Blaustein JD (2003). Estrogen receptor beta messenger ribonucleic acid expression in the forebrain of proestrous, pregnant, and lactating female rats. *Endocrinology*, 144, 1869–1875.
- Gubernick DJ, Alberts JR (1983). Maternal licking of young: resource exchange and proximate controls. *Physiol Behav.* 31, 593–601.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin, LS, de Costa BR, Rice KC (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(5), 1932–1936.
- Hofer MA (1976). The organization of sleep and wakefulness after maternal separation in young rats. *Dev Psychobiol.*, 9(2), 189-205.
- Hofer MA (1994). Early relationships as regulators of infant physiology and behavior. *Acta Paediatr Suppl.*, 397, 9-18.
- Holmes A, Le Guisquet AM, Vogel E, Millstein RA, Leman S, Belzung C (2005). Early life genetic, epigenetic and environmental factors shaping emotionality in rodents. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 29, 1335–1346.
- Hulshof HJ, Novati A, Sgoifo A, Luiten PG, den Boer JA, Meerlo P (2011). Maternal separation decreases adult hippocampal cell proliferation and impairs cognitive performance but has little effect on stress sensitivity and anxiety in adult Wistar rats. *Behavioural Brain Research*, 216, 552–560.
- Huot RL, Plotsky PM, Lenox RH, McNamara RK (2002). Neonatal maternal separation reduces hippocampal mossy fiber density in adult Long Evans rats. *Brain Research*, 950, 52–63.
- Huot RL, Thirivikraman KV, Meaney MJ, Plotsky PM (2001). Development of adult ethanol preference and anxiety as a consequence of neonatal maternal separation in Long Evans rats and reversal with antidepressant treatment. *Psychopharmacology*, 158, 366–373.
- Hyland NP et al (2009). A distinct subset of submucosal mast cells undergoes hyperplasia following neonatal maternal separation: a role in visceral hypersensitivity? *Gut*, 58, 1029–1030.
- Jakubowski M, Terkel J (1985). Transition from pup killing to parental behavior in male and virgin female albino rats. *Physiol. Behav.*, 34, 683–686.
- Kalinichev M, Easterling KW, Holtzman SG (2000). Periodic postpartum separation from the offspring results in long-lasting changes in anxiety-related behaviors and sensitivity to morphine in Long-Evans mother rats. *Psychopharmacology*, 152(17), 431–439.
- Kalinichev M, Easterling KW, Holtzman SG (2001). Repeated neonatal maternal separation alters morphine induced antinociception in male rats. *Brain Res. Bull.*, 54, 649–654.
- Kehoe P, Blass EM (1986). Opioid-mediation of separation distress

- in 10-day-old rats: reversal of stress with maternal stimuli. *Dev Psychobiol.*, 19(4), 385–98.
- Kilkens TO, Honig A, Rozendaal N, Van Nieuwenhoven MA, Brummer RJ (2003). Systematic review: serotonergic modulators in the treatment of irritable bowel syndrome influence on psychiatric and gastrointestinal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.*, 17, 43–51.
- Kinkead R, Genest SE, Gulemetova R, Lajeunesse Y, Laforest S, Drolet G, Bairam A (2005). Neonatal maternal separation and early life programming of the hypoxic ventilatory response in rats. *Respir Physiol Neurobiol.*, 15, 149(1-3), 313–24.
- Kinkead R, Gulemetova R (2010). Neonatal maternal separation and neuroendocrine programming of the respiratory control system in rats. *Biological Psychology*, 84, 26–38.
- Koh S, Magid R, Chung H, Stine CD, Wilson DN (2007). Depressive behavior and selective down-regulation of serotonin receptor expression after early-life seizures: reversal by environmental enrichment. *Epilepsy Behav.*, 10, 26–31.
- Kristal MB (2009). The biopsychology of maternal behavior in non-human mammals. *ILAR J.*, 50, 51–63.
- Kuramochi M, Nakamura S (2009). Effects of postnatal isolation rearing and antidepressant treatment on the density of serotonergic and noradrenergic axons and depressive behavior in rats. *Neuroscience*, 163, 448–455.
- Kurata A, Morinobu S, Fuchikami M, Yamamoto S, Yamawaki S (2009). Maternal postpartum learned helplessness (LH) affects maternal care by dams and responses to the LH test in adolescent offspring. *Hormones and Behavior*, 56, 112–20.
- Kwok CH, Devonshire IM, Bennett AJ, Hathway GJ (2014). Postnatal maturation of endogenous opioid systems within the periaqueductal grey and spinal dorsal horn of the rat. *Pain*, 155(1), 168–78.
- Ladd CO, Huot RL, Thirivikraman KV, Nemeroff CB, Plotsky PM (2004). Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA and negative feedback on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis following neonatal maternal separation. *Biol. Psychiatry*, 55, 367–375.
- Lambás-Señas L, Mnie-Filali O, Certin V, Faure C, Lemoine L, Zimmer L, Haddjeri N (2009). Functional correlates for 5-HT (1A) receptors in maternally deprived rats displaying anxiety and depression-like behaviors. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(2), 262–268.
- Larkin W, Read J (2008). Childhood trauma and psychosis: evidence, pathways, and implications. *J. Postgrad. Med.*, 54, 287–293.
- Le Magueresse C, Monyer H (2013). GABAergic interneurons shape the functional maturation of the cortex. *Neuron*, 77(3), 388–405.
- Leal-Galicia P, Castaneda-Bueno M, Quiroz-Baez R, Arias C (2008). Long-term exposure to environmental enrichment since youth prevents recognition memory decline and increases synaptic plasticity markers in aging. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 90, 511–518.
- Lee JH, Kim HJ., Kim JG, Ryu V, Kim BT, Kang DW, Jahng JW (2007). Depressive behaviors and decreased expression of serotonin reuptake transporter in rats that experienced neonatal maternal separation. *Neuroscience Research*, 58(1), 32–39.
- Leon Rodríguez DA, Dueñas Z (2013). Maternal separation during breastfeeding induces gender-dependent changes in anxiety and the GABA-A receptor alpha-subunit in adult Wistar rats. *PLoS One*, 8(6), e68010.
- Levine S (1967). Maternal and environmental influences on the adrenocortical response to stress in weanling rats. *Science*, 156, 258–260.
- Levine S (1994). The ontogeny of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The influence of maternal factors. *Ann NY Acad Sci.*, 746:275–288.
- Levine S (2001). Primary social relationships influence the development of the hypothalamic-pituitary adrenal axis in the rat. *Physiol Behav.*, 73, 255–260.
- Levine S (2005). Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 939–946.
- Lippmann M, Bress A, Nemeroff CB, Plotsky PM, Monteggia LM (2007). Long-term behavioural and molecular alterations associated with maternal separation in rats. *Eur J Neurosci.* 25(10), 3091–3098.
- Liston C, Miller MM, Goldwater DS, Radley JJ, Rocher AB, Hof PR et al (2006). Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *J. Neurosci.*, 26, 7870–7874.
- Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, Sharma S, Pearson D, Plotsky PM., Meaney MJ (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 277, 1659–1662.
- Llorente R, Arranz L, Marco EM, Moreno E, Puerto M, Guaza C, De la Fuente M, Viveros MP (2007). Early maternal deprivation and neonatal single administration with a cannabinoid agonist induce long-term sex-dependent psychoimmunoendocrine effects in adolescent rats. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 636–650.
- Llorente R, Gallardo ML, Berzal AL, Prada C, Garcia-Segura LM, Viveros MP (2009). Early maternal deprivation in rats induces gender-dependent effects on developing hippocampal and cerebellar cells. *Int J Dev Neurosci.*, 27, 233–241.
- Llorente R, O’Shea E, Gutierrez-Lopez MD, Llorente-Berzal A, Colado MI, Viveros MP (2010). Sex-dependent maternal deprivation effects on brain monoamine content in adolescent rats. *Neurosci. Lett.*, 479, 112–117.
- Llorente-Berzal A, Fuentes S, Gagliano H, Lopez-Gallardo M, Armario A, Viveros MP, Nadal R (2011). Sex-dependent effects of maternal deprivation and adolescent cannabinoid treatment on adult rat behaviour. *Addict. Biol.*, 16, 624–637.
- Lonstein JS (2005). Reduced anxiety in postpartum rats requires recent physical interactions with pups, but is independent of suckling and peripheral sources of hormones. *Hormones and Behavior*, 47, 241–55.
- Lowy MT, Gault L, Yamamoto BK (1993). Adrenalectomy attenuates stress-induced elevations in extracellular glutamate concentrations in the hippocampus. *J. Neurochem.*, 61, 1957–1960.
- Mackie K (2005). Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Cannabinoids Springer*, 299–325.
- Macri S, Granstrem O, Shumilina M, Antunes Gomes dos Santos FJ, Berry A, Saso L, Laviola G (2009). Resilience and vulnerability are dose-dependently related to neonatal stressors in mice. *Horm. Behav.*, 56, 391–398.
- Magarinos AM, Li CJ, Gal Toth J, Bath KG, Jing D, Lee FS, et al (2011). Effect of brain-derived neurotrophic factor haploinsufficiency on stress-induced remodeling of hippocampal neurons. *Hippocampus* 21, 253–264.
- Maniam J, Antoniadis C, Morris MJ (2014). Early-life stress, HPA axis adaptation, and mechanisms contributing to later health outcomes. *Front. Endocrinol.*, 5, 73.
- Marco EM, Adriani W, Canese R, Podo F, Viveros MP, Laviola G (2007). Enhancement of endocannabinoid signalling during adolescence: modulation of impulsivity and long-term consequences on metabolic brain parameters in early maternally deprived rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 86, 334–345.
- Marco EM, Echeverry-Alzate V, Lopez-Moreno JA, Gine E, Penasco S, Viveros MP (2014). Consequences of early life stress on the expression of endocannabinoid-related genes in the rat brain. *Behav. Pharmacol.*, 25, 547–556.
- Marco EM, Macri S, Laviola G (2011). Critical age windows for neurodevelopmental psychiatric disorders: evidence from animal models. *Neurotox. Res.*, 19, 286–307.
- Marco EM, Viveros MP (2009). The critical role of the endocannabinoid system in emotional homeostasis: avoiding excess and deficiencies. *Mini Rev. Med. Chem.*, 9, 1407–1415.
- Martin P, Caro TM (1985). On the functions of play and its role in behavioral development. *Advances in the Study of Behavior*, 15, 59–103.
- Martini M, Valverde O (2012). A single episode of maternal deprivation impairs the motivation for cocaine in adolescent mice. *Psychopharmacology*, 219, 149–158.
- Matthews K, Dalley JW, Matthews C, Tsai TH, Robbins TW (2001). Periodic maternal separation of neonatal rats produces region and gender specific effects on biogenic amine content in postmortem adult brain. *Synapse*, 40, 1–10.
- McKernan DP, Nolan A, Brint EK, O’Mahony SM, Hyland NP, Cryan JF,

- Dinan TG (2009). Toll-like receptor mRNA expression is selectively increased in the colonic mucosa of two animal models relevant to irritable bowel syndrome. *PLoS ONE*, 4, e822.
- McLaughlin RJ, Gobbi G (2012). Cannabinoids and emotionality: a neuroanatomical perspective. *Neuroscience*, 204, 134–144.
- 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.
- Mechoulam R, Parker LA. (2013) The endocannabinoid system and the brain. *Annu. Rev. Psychol.*, 64, 21–47.
- Mela V, Llorente-Berzal A, Diaz F, Argente J, Viveros MP, Chowen JA (2012). Maternal deprivation exacerbates the response to a high fat diet in a sexually dimorphic manner. *PLoS ONE*, 7, e48915.
- Mendez-Diaz M, Rueda-Orozco PE, Ruiz-Contreras AE, Prospero-Garcia O (2012). The endocannabinoid system modulates the valence of the emotion associated to food ingestion. *Addict Biol.* 17, 725–735.
- Meyer JS, Fairman KR (1985). Early adrenalectomy increases myelin content of the rat brain. *Brain Res.* 349, 1–9.
- Mistry AM, Swick A, Romsos DR (1999). Leptin alters metabolic rates before acquisition of its anorectic effect in developing neonatal mice. *Am. J. Physiol.*, 277, R742–R747.
- Miyazaki T, Takase K, Nakajima W, Tada H, Ohya D, Sano A, et al (2012). Disrupted cortical function underlies behavior dysfunction due to social isolation. *J. Clin. Invest.*, 122, 2690–2701.
- Moffett MC, Vicentic A, Kozel M, Plotsky P, Francis DD, Kuhar MJ (2007). Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats. *Biochem Pharmacol.* 1, 73(3), 321-30.
- Moghaddam B (1993). Stress preferentially increases extraneuronal levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex: comparison to hippocampus and basal ganglia. *J. Neurochem.*, 60, 1650–1657.
- Mogi K, Nagasawa M (2011). Developmental consequences and biological significance of mother-infant bonding. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35, 1232–1241.
- Moloney RD et al (2012). Early-life stress induces visceral hypersensitivity in mice. *Neurosci. Lett.*, 512, 99–102.
- Monroy E, Hernández-Torres E, Flores G (2010). Maternal separation disrupts dendritic morphology of neurons in prefrontal cortex, hippocampus, and nucleus accumbens in male rat offspring. *J. Chem. Neuroanat.*, 126, 497–505.
- Morgane PJ, Mokler DJ, Galler JR (2002). Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 26, 471–483.
- Nam H, Clinton SM, Jackson NL, Kerman IA (2014). Learned helplessness and social avoidance in the Wistar-Kyoto rat. *Front. Behav. Neurosci.*, 8, 109.
- Neumann ID (2002). Involvement of the brain oxytocin system in stress coping: interactions with the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Prog Brain Res.*, 139, 147–62.
- Noh SJ, Ryu V, Yoo SB, Lee JH, Min BM, Jahng JW (2008). Suppressed intake of highly palatable food and dysfunction of HPA axis response to restraint stress in adolescent rats that experienced neonatal maternal separation. *Appetite*, 51, 388.
- Nylander I, Roman E (2012). Neuropeptides as mediators of the early-life impact on the brain; implications for alcohol use disorders. *Front Mol Neurosci.*, 5, 77.
- O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EM, Cryan JF, Dinan TG (2009). Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol. Psychiatry*, 65, 263–267.
- O'Malley D, Julio-Pieper M, Gibney SM, Dinan TG, Cryan JF (2010). Distinct alterations in colonic morphology and physiology in two rat models of enhanced stress-induced anxiety- and depression-like behavior. *Stress*, 13, 114–122.
- Okabe S, Nagasawa M, Mogi K (2012). The importance of mother-infant communication for social bond formation in mammals. *Animal Science Journal*, 83, 446–452.
- O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF (2011). Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*, 214(1), 71-88.
- Oreland S, Pickering C, Gokturk C, Oreland L, Arborelius L, Nylander I (2009). Two repeated maternal separation procedures differentially affect brain 5-hydroxytryptamine transporter and receptors in young and adult male and female rats. *Brain Res.* 1305(Suppl), S37–S49.
- Oshima T, Fukui H, Watari J, Miwa H (2015). Childhood abuse history is associated with the development of dyspepsia: a population-based survey in Japan. *J. Gastroenterol.*, 70, 744–750.
- Ovtscharoff Jr W, Braun K (2001). Maternal separation and social isolation modulate the postnatal development of synaptic composition in the infralimbic cortex of Octodon degus. *Neuroscience*, 104, 33–40.
- Panagiotaropoulos T, Pondiki S, Papaioannou A, Alikaridis F, Stamatakis A, Gerozissis K, Stylianopoulou F (2004). Neonatal handling and gender modulate brain monoamines and plasma corticosterone levels following repeated stressors in adulthood. *Neuroendocrinology*, 80, 181–191.
- Patel S, Roelke CT, Rademacher DJ, Cullinan WE, Hillard CJ (2004). Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*, 145, 5431–5438.
- Penasco S, Mela V, Lopez-Moreno JA, Viveros MP, Marco EM (2015). Early maternal deprivation enhances voluntary alcohol intake induced by exposure to stressful events later in life. *Neural Plast*, 342761.
- Petrosini L, De Bartolo P, Foti F, Gelfo F, Cutuli D, Leggio MG, et al (2009). On whether the environmental enrichment may provide cognitive and brain reserves. *Brain Research Reviews*, 61, 221–39.
- Pickering C, Gustafsson L, Cebere A, Nylander I, Liljequist S (2006). Repeated maternal separation of male Wistar rats alters glutamate receptor expression in the hippocampus but not the prefrontal cortex. *Brain Res.* 12, 1099(1):101-8.
- Pierce AN, Ryals JM, Wang R, Christianson JA (2014). Vaginal hypersensitivity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction as a result of neonatal maternal separation in female mice. *Neuroscience*, 263, 216–230.
- Pinheiro RM, de Lima MN, Portal BC, Busato SB, Falavigna L, Ferreira RD, Paz AC, de Aguiar BW, Kapczinski F, Schröder (2015). Long-lasting recognition memory impairment and alterations in brain levels of cytokines and BDNF induced by maternal deprivation: effects of valproic acid and topiramate. *J Neural Transm (Vienna)*, 122(5), 709-719.
- Pirker S, Schwarzer C, Wieselthaler A, Sieghart W, Sperk G (2000). GABA_A receptors: Immunocytochemical distribution of 13 subunits in the adult rat brain. *Neuroscience*, 101(4), 815-850.
- Plotsky PM, Meaney MJ (1993). Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 18, 195–200.
- Plotsky PM, Thirivikraman KV, Nemeroff CB, Caldji C, Sharma S, Meaney MJ (2005). Long-term consequences of neonatal rearing on central corticotropin-releasing factor systems in adult male rat offspring. *Neuropsychopharmacology*, 30, 2192–2204.
- Pollak SD, Nelson CA, Schlaak MF, Roeber BJ, Wewerka SS, Wiik KL, Frenn KA, Loman MM, Gunnar MR (2010). Neurodevelopmental effects of early deprivation in postinstitutionalized children. *Child Dev.*, 81, 224–236.
- Pryce CR, Feldon J (2003). Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: manipulations, effects and mediating mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 27, 57–71.
- Pryce CR, Ruedi-Bettschen D, Dettling AC, Weston A, Russig H, Ferger BFeldon J (2005). Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates: Potential animal models in depression research. *Neurosci Biobehav Rev.*, 29, 649–674.
- Puceddu MM, El Aidi S, Crispie F, O'Sullivan O, Cotter P, Stanton C, Kelly P, Cryan JF, Dinan TG (2015). N-3 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs) Reverse the Impact of Early-Life Stress on the Gut Microbiota. *PLoS One*, 10(10), e0139721.
- Radley J, Sisti H, Hao J, Rocher A, McCall T, Hof P, Morrison J (2004). Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, 125(1), 1-6.

- Radley JJ, Rocher AB, Miller M, Janssen WG, Liston C, Hof PR, Morrison JH (2006). Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 16(3), 313-320.
- Ren TH, Wu J, Yew D, Ziea E, Lao L, Leung WK, Berman B, Hu PJ, Sung JJ (2007). Effects of neonatal maternal separation on neurochemical and sensory response to colonic distension in a rat model of irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 292: G849-G856.
- Rentesi G, Antoniou K, Marselos M, Fotopoulos A, Alboycharali J, Konstandi M (2010). Long-term consequences of early maternal deprivation in serotonergic activity and HPA function in adult rat. *Neurosci. Lett.*, 480, 7-11.
- Rentesi G, Antoniou K, Marselos M, Syrrou M, Papadopoulou-Daifoti Z, Konstandi M (2013). Early maternal deprivation-induced modifications in the neurobiological, neurochemical and behavioral profile of adult rats. *Behav. Brain Res.*, 244, 29-37.
- Roceri M, Hendriks W, Racagni G, Ellenbroek BA, Riva MA (2002). Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rathippocampus. *Mol. Psychiatry*, 7, 609-616.
- Rodier PM (1980). Chronology of neuron development: Animal studies and their clinical implications. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 22(4), 525-545.
- Roman E, Gustafsson L, Berg M, Nylander I (2006). Behavioral profiles and stress-induced corticosteroid secretion in male Wistar rats subjected to short and prolonged periods of maternal separation. *Horm. Behav.*, 50, 736-747.
- Romano-Lopez A, Mendez-Diaz M, Ruiz-Contreras AE, Carrisoza R, Prospero-Garcia O (2012). Maternal separation and proclivity for ethanol intake: A potential role of the endocannabinoid system in rats. *Neuroscience*, 223, 296-304.
- Roubos EW, Dahmen M, Kozicz T, Xu L (2012). Leptin and the hypothalamo-pituitary-adrenal stress axis. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 177, 28-36.
- Ryan B, Musazzi L, Mallei A, Tardito D, Gruber SH, El Khoury A, Anwyll R, Racagni G, Mathe AA, Rowan MJ, Popoli M (2009). Remodelling by early-life stress of NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in a gene environment rat model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12, 553-559.
- Ryu V, Yoo SB, Kang DW, Lee JH, Jahng JW (2009). Post-weaning isolation promotes food intake and body weight gain in rats that experienced neonatal maternal separation. *Brain Res.*, 1295, 127-134.
- Sapolsky RM (1996). Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: the current state of confusion. *Stress*, 1, 1-19.
- Sapolsky RM, Meaney MJ (1986). Maturation of the adrenocortical stress response: neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsiveness period. *Brain Res.*, 396, 64-76.
- Schapiro S, Geller E, Eiduson S (1962). Neonatal adrenal cortical response to stress and vasopressin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 109, 937-941.
- Skaper SD, Di Marzo V (2012). Endocannabinoids in nervous system health and disease: The big picture in a nutshell. *Phil. Trans. R. Soc. B.*, 367, 3193-3200.
- Soderholm JD, Yates DA, Gareau MG, Yang PC, MacQueen G, et al (2002). Neonatal maternal separation predisposes adult rats to colonic barrier dysfunction in response to mild stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 283, G1257-1263.
- Song C, Earley B, Leonard BE (1995). Behavioral, neurochemical, and immunological responses to CRF administration. Is CRF a mediator of stress? *Ann NY Acad Sci*, 771, 55-72.
- Stachowiak A, Macchi C, Nussdorfer GG, Malendowicz LK (1995). Effects of oxytocin on the function and morphology of the rat adrenal cortex: in vitro and in vivo investigations. *Res Exp Med (Berl)*; 195, 265-274.
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al (2004). Postnatal microbial colonisation programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*, 558, 263-275.
- Sung Y-H, Shin M-S, Cho S, Baik H-H, Jin B-K, Chang H-K, et al (2010). Depression-like state in maternal rats induced by repeated separation of pups is accompanied by a decrease of cell proliferation and an increase of apoptosis in the hippocampus. *Neuroscience Letters*, 470, 86-90.
- Takatsuru Y, Ishikawa T, Kohsaka S, Nabekura J, Koibuchi N (2015). Early-life stress increases the motility of microglia in adulthood. *J. Physiol. Sci.*, 65, 187-194.
- Tanapat P, Hastings NB, Rydel TA, Galea LA, 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, 496-504.
- Tottenham N, Hare TA, Quinn BT, McCarry TW, Nurse M, Gilhooly T, Millner A, Galvan A, Davidson MC, Eigsti IM, Thomas KM, Freed PJ, Booma ES, Gunnar MR, Altemus IM, Aronson, J, Casey BJ (2010). Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Dev. Sci.*, 13, 46-61.
- Tractenberg SG, Levandowski ML, de Azeredo LA, Orso R, Roithmann LG, Hoffmann ES, Brenhouse H, Grassi-Oliveira R. An overview of maternal separation effects on behavioural outcomes in mice: Evidence from a four-stage methodological systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Sep;68:489-503.
- Treit D, Fundytus M (1988). Thigmotaxis as a test for anxiolytic activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav.*, 31, 959-62.
- Valerio A, Ghisi V, Dossena M, Tonello C, Giordano A, Frontini A, Ferrario M, Pizzi M, Spano P, Carruba MO, Nisoli E (2006). Leptin increases axonal growth cone size in developing mouse cortical neurons by convergent signals inactivating glycogen synthase kinase-3beta. *J. Biol. Chem.*, 281, 12950-12958.
- van Harmelen, A.L., van Tol, M.J., van derWee, N.J., Veltman, D.J., Aleman, A., Spinhoven, P., van Buchem MA, Zitman FG, Penninx BW, Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Dupont P, Geeraerts B, Vos R, Dirix S, Van Laere K, Bormans G, Vanderghinste D, Demyttenaere K, Fischler B, Tack J (2010). Regional brain activity in functional dyspepsia: a H (2) (15) O-PET study on the role of gastric sensitivity and abuse history. *Gastroenterology*, 139, 36-47.
- Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Vos R, Fischler B, Demyttenaere K, Tack J (2011). Abuse history, depression, and somatization are associated with gastric sensitivity and gastric emptying in functional dyspepsia. *Psychosom. Med.*, 73, 648-655.
- van Praag HM (2004). Can stress cause depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 28, 891-907.
- Van Zyl PJ, Dimatelis JJ, Russell VA (2014). Changes in behaviour and ultrasonic vocalizations during antidepressant treatment in the maternally separated Wistar-Kyoto rat model of depression. *Metab Brain Dis*. 29, 495-507.
- Varghese, A. K. et al (2006). Antidepressants attenuate increased susceptibility to colitis in a murine model of depression. *Gastroenterology*, 130, 1743-1753.
- Vazquez DM, Lopez JF, Van Hoers H, Watson SJ, Levine S (2000). Maternal deprivation regulates serotonin 1A and 2A receptors in the infant rat. *Brain Res.*, 855, 76-82.
- Veenema AH (2009). Early life stress, the development of aggression and neuroendocrine and neurobiological correlates: What can we learn from animal models? *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30(4), 497-518.
- Veenema AH, Blume A, Niederle D, Buwalda B, Neumann ID (2006). Effects of early life stress on adult male aggression and hypothalamic vasopressin and serotonin. *European Journal of Neuroscience*, 24(6), 1711-1720.
- Viveros MP, Diaz F, Mateos B, Rodriguez N, Chowen JA (2010a). Maternal deprivation induces a rapid decline in circulating leptin levels and sexually dimorphic modifications in hypothalamic trophic factors and cell turnover. *Horm. Behav.*, 57, 405-414.
- Viveros MP, Llorente R, Diaz F, Romero-Zerbo SY, Bermudez-Silva FJ, Rodriguez de Fonseca F, Argente J, Chowen JA (2010b). Maternal deprivation has sexually dimorphic long term effects on hypothalamic cell-turnover, bodyweight and circulating hormone levels. *Horm. Behav.*, 58, 808-819.
- Viveros MP, Llorente R, López-Gallardo M, Suarez J, Bermúdez-Silva F, De la Fuente M, Rodriguez F, de Fonseca RF, Garcia-Segura LM (2009). Sex-dependent alterations in response to maternal deprivation in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 217-26.

- Viviani B, Boraso M, Valero M, Gardoni F, Marco EM, Llorente R, Corsini E, Galli CL, Di Luca M, Marinovich M, Lopez-Gallardo M, Viveros MP (2013). Early maternal deprivation immunologically primes hippocampal synapses by redistributing interleukin-1 receptor type I in a sex dependent manner. *BrainBehav. Immun.*, 35, 135–143.
- Wagner CK, Morrell JI (1996). Levels of estrogen receptorimmunoreactivity are altered in behaviorally-relevant brain regions in female rats during pregnancy. *Brain Res. Mol. BrainRes.*, 42, 328–336.
- Walker CD, Scribner KA, Cascio CS, Dallman MF (1991). The pituitary-adrenocortical system of neonatal rats is responsive to stress throughout development in a time-dependent and stressor-specific fashion. *Endocrinology*, 128, 1385–1395.
- Weber BC, Manfredo HN, Rinaman L (2009). A potential gastrointestinal link between enhanced postnatal maternal care and reduced anxiety-like behavior in adolescent rats. *Behav. Neurosci.* 123, 1178–1184.
- Wigger A, Neumann ID (1999). Periodic maternal deprivation induces gender-dependent alterations in behavioral and neuroendocrine responses to emotional stress in adult rats. *Physiol. Behav.* 66, 293–302.
- Wotjak CT (2005). Role of endogenous cannabinoids in cognition and emotionality. *Mini Rev. Med. Chem.*, 5, 659–670.
- Wöhr M, van Gaalen MM, Schwarting RK (2015). Affective communication in rodents: serotonin and its modulating role in ultrasonic vocalizations. *Behav. Pharmacol.* 26, 506–521.
- Yang PC, Jury J, Soderholm JD, Sherman PM, McKay DM, Perdue MH (2006). Chronic psychological stress in rats induces intestinal sensitization to luminal antigens. *Am J Pathol.*, 168, 104–114.
- Yoshihara T, Otsuki Y, Yamazaki A, Honma S, Yamasaki Y, Honma K (2005). Maternal deprivation in neonatal rats alters the expression of circadian system under light-dark cycles and restricted daily feeding in adulthood. *Physiol. Behav.*, 85(5), 646-654.
- Zamberletti E, Prini P, Speziali S, Gabaglio M, Solinas M, Parolaro D, Rubino T (2012). Gender-dependent behavioral and biochemical effects of adolescentdelta-9-tetrahydrocannabinol in adult maternally deprived rats. *Neuroscience*, 204, 245–257.
- Zhang J, Qin L, Zhao H. Early repeated maternal separation induces alterations of hippocampus reelin expression in rats. *J Biosci.* 2013 Mar;38(1):27-33.