

*«Η επίδραση των πρώιμων εμπειριών της
ζωής στην ανάπτυξη των νοητικών λειτουργιών»*



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ:

***«Η επίδραση των πρώιμων εμπειριών της
ζωής στην ανάπτυξη των νοητικών λειτουργιών»***

Όνομα: Ελένη Μπεκιάρη

Αειθμός Μητρώου: 05M17

Διατμηματικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών:

«Βασική κι Εφαρμοσμένη Γνωσιακή Επιστήμη»

Επιβλέποντες:κα Στυλιανοπούλου Φωτεινή

κος Σταματάκης Αντώνης

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή

Κεφάλαιο 1

Η επίδραση των πρώιμων εμπειριών της ζωής στην ανάπτυξη του εγκεφάλου: ευρήματα από πειράματα σε τρωκτικά

- 1.1 Ανατροφή από «επιλεγμένες» μητέρες που δείχνουν ιδιαίτερα καλή μητρική συμπεριφορά
- 1.2 Μητρική αποστέρηση
- 1.3 Νεογνικός χειρισμός
- 1.4 Ανάπτυξη σε εμπλουτισμένο περιβάλλον
- 1.5 Προγεννητικό stress

Κεφάλαιο 2

Η επίδραση των πρώιμων εμπειριών της ζωής στην ανάπτυξη του εγκεφάλου: ευρήματα από πειράματα σε πρωτεύοντα (εκτός του ανθρώπου)

- 2.1 Αποστέρηση
- 2.2 Απομόνωση
- 2.3 Μητρική φροντίδα
- 2.4 Ανατροφή σε εμπλουτισμένο περιβάλλον
- 2.5 Έκθεση της εγκυμονούσας μητέρας σε stress (προγεννητικό stress)

Κεφάλαιο 3

Η επίδραση των πρώιμων εμπειριών της ζωής στην ανάπτυξη του εγκεφάλου: ευρήματα στους ανθρώπους

- 3.1 Κακομεταχείριση του παιδιού (κακοποίηση και παραμέληση)
- 3.2 Επαρκής μητρική φροντίδα
- 3.3 Προγεννητικό stress

Κεφάλαιο 4

Ο ρόλος του γενετικού υλικού

4.1 Εισαγωγικά στοιχεία

4.2 Μελέτες διδύμων

4.3 Γονίδια που σχετίζονται με τις γνωσιακές διεργασίες

4.4 Διαταραχές με γνωσιακό φαινότυπο

α. Δυσλεξία

β. Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας

γ. Άνοιες

δ. Νόσος Huntington

ε. Μυική δυστροφία Duchenne

στ. Σύνδρομο Νοητικής Υστέρησης

ζ. Σύνδρομο Turner

4.5 Γενωμική Αποτύπωση

Κεφάλαιο 5

Επιγενετικοί μηχανισμοί ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης

Κεφάλαιο 6

Συμπεράσματα

Εισαγωγή

Η σημασία των πρώιμων εμπειριών της ζωής στη διαμόρφωση της προσωπικότητας του ανθρώπου έχει τονιστεί από διάφορα θεωρητικά ρεύματα της ψυχολογίας. Ένα από αυτά είναι η ψυχολογία των αντικειμενοτρόπων σχέσεων που αναπτύχθηκε στη Βρετανία στις αρχές του εικοστού αιώνα από τη Melanie Klein. Η εντελώς νέα για την εποχή οπτική προήλθε ως αποτέλεσμα της δουλειάς της Klein με παιδιά κατά την οποία εντυπωσιάστηκε από το ρόλο που παίζει στον ψυχισμό του ανθρώπου η ασυνείδητη φαντασιστική λειτουργία.



Η Melanie Klein

Η Klein θεωρούσε ότι η φρουδική έννοια του ενστίκτου του θανάτου είναι κεντρική προκειμένου να κατανοηθούν αρνητικά συναισθήματα όπως η επιθετικότητα και το μίσος. Θεωρούσε ότι το βρέφος προβάλλει παράγωγα του ενστίκτου του θανάτου πάνω στη μητέρα και στη συνέχεια φοβάται ότι η «κακή» μητέρα θα του επιτεθεί. Αυτό το φαινόμενο το ονόμαζε διωκτικό άγχος. Αυτό το άγχος συνδέεται στενά με την παρανοειδή-σχιζοειδή θέση, δηλαδή με τον τρόπο που το βρέφος οργανώνει την εμπειρία του κατά τους τέσσερις πρώτους μήνες της ζωής

του και κατά τους οποίους η μητέρα βιώνεται σαν να έχει υποστεί μια διχοτόμηση σε καλά και κακά στοιχεία.

Η διχοτόμηση θεωρείται ένας από τους μείζονες αμυντικούς μηχανισμούς που χρησιμοποιούνται κατά την ανάπτυξη. Τα αντικείμενα βιώνονται ως απόλυτα καλά, επενδεδυμένα με αγάπη, ή ως απόλυτα κακά, επενδεδυμένα με επιθετικότητα. Αυτές οι δύο ξεχωριστές οπτικές απαρτιώνονται όταν το παιδί αντιληφθεί ότι το καλό και το κακό αντικείμενο είναι ένα, ότι η αγάπη και η επιθετικότητα αφορούν το ίδιο αντικείμενο, οπότε αρχίζει να ανησυχεί μήπως έβλαψε τη μητέρα με τις επιθετικές του φαντασιώσεις. Σε αυτό το σημείο περνά στην καταθλιπτική θέση (Gabbard, G., 2006).

Η θεωρία της Klein δίνει ιδιαίτερη έμφαση στην αρχική δυαδική σχέση μητέρας-βρέφους και περιγράφει το μετασχηματισμό των διαπροσωπικών σχέσεων σε αντίστοιχες εσωτερικευμένες αναπαραστάσεις των σχέσεων. Καθώς το παιδί αναπτύσσεται δεν εσωτερικεύει απλώς τα αντικείμενα ή τα πρόσωπα του περιβάλλοντός του, αλλά τις σχέσεις ολόκληρες. Τα βιώματα εσωτερικεύονται ως σύνολα, που περιλαμβάνουν μια αναπαράσταση του εαυτού, μια αναπαράσταση του αντικειμένου και ένα συναίσθημα που συνδέει και τα δύο. Η εσωτερίκευση της μητέρας από το βρέφος (ενδοβολή) αρχίζει με τις σωματικές αισθήσεις που προκαλούνται στο βρέφος όταν δέχεται τη μητρική φροντίδα (χάδι, φιλή κ.λ.π.), αλλά αποκτά νόημα όταν το βρέφος διαχωρίσει τον εσωτερικό κόσμο από τον εξωτερικό. Προοδευτικά οι μεμονωμένες νοητικές αναπαραστάσεις της μητέρας συνενώνονται και σχηματίζουν μια ενιαία νοητική αναπαράσταση. Παράλληλα το βρέφος αντιλαμβάνεται τις συνεχείς αναπαραστάσεις του ίδιου του εαυτού, που βιώνονται αρχικά ως σωματικές αναπαραστάσεις και αργότερα ως απάνθισμα αισθήσεων και εμπειριών (Gabbard, G., 2006; Kaplan H.I. et al., 1996).

Εκτός από την Klein και άλλοι μεταγενέστεροι εκφραστές του κινήματος των αντικειμενοτρόπων σχέσεων τόνισαν την επίδραση του πρώιμου περιβάλλοντος του βρέφους στη μελλοντική του ανάπτυξη. Τη δεκαετία του '60 ο Donald Winnicott επινόησε τον όρο «επαρκής μητέρα» (“good enough mother”) για να προσδιορίσει τις ελάχιστες περιβαλλοντικές απαιτήσεις που χρειάζονται για τη φυσιολογική ανάπτυξη του βρέφους. Στο πλαίσιο της ίδιας θεωρίας ανέπτυξε την έννοια του αληθινού εαυτού, ο οποίος αναπτύσσεται μέσα σε ένα περιβάλλον που ανταποκρίνεται καλά στις ανάγκες του παιδιού. Αυτός ο «αληθής εαυτός» μπορεί να διευκολυνθεί ή να παρεμποδιστεί ανάλογα με την ανταπόκριση της μητέρας προς αυτόν.

Όταν το βρέφος ζήσει μια τραυματική διάσπαση στην πορεία της ομαλής ανάπτυξης της αίσθησης εαυτού, αναφαίνεται ο πλαστός εαυτός. Ο πλαστός εαυτός καταγράφει τις συνειδητές και τις ασυνειδητές ανάγκες της μητέρας και προσαρμόζεται σε αυτές. Έτσι δημιουργείται ένα προστατευτικό κάλυμα πίσω από το οποίο προσφέρεται στον αληθινό εαυτό η ιδιωτικότητα που χρειάζεται για να διατηρήσει την αρτιότητά του.

Ο Winnicott ανέπτυξε επίσης την έννοια του μεταβατικού αντικειμένου (συνήθως μια πιπίλα, ένα αρκουδάκι, μια κουβέρτα κ.λ.π.) το οποίο χρησιμεύει ως υποκατάστατο της μητέρας την εποχή που το βρέφος προσπαθεί να αποχωριστεί από αυτήν και να γίνει ανεξάρτητο. Το μεταβατικό αντικείμενο παρέχει στο βρέφος ένα καθησυχαστικό αίσθημα ασφάλειας όταν η μητέρα είναι απύουσα (Gabbard, G., 2006; Kaplan H.I. et al., 1996).

Όπως γίνεται κατανοητό, η ψυχολογία δίνει έμφαση στις πρώιμες εμπειρίες της ζωής του ανθρώπου, στην αλληλεπίδρασή του με τα σημαντικά πρόσωπα του περιβάλλοντός του και ιδίως με το πρόσωπο που τον φροντίζει στην αρχή της ζωής του, που είναι συνήθως η μητέρα του. Η αρχική σχέση μητέρας και βρέφους συντελεί

στην απορτίωση της εικόνας εαυτού καθώς και στη διαμόρφωση του τρόπου που ο κάθε άνθρωπος μαθαίνει να σχετίζεται με τους άλλους ανθρώπους.

Σήμερα, τα ευρήματα της σύγχρονης έρευνας στο πεδίο των νευροεπιστημών τονίζουν τη σημασία που έχουν για την ανάπτυξη του παιδιού οι πρώιμες εμπειρίες της ζωής και ιδίως η σχέση με τη μητέρα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Η επίδραση των πρώιμων εμπειριών της ζωής στην ανάπτυξη του εγκεφάλου:

ευρήματα από πειράματα σε τρωκτικά

Η επίδραση του πρώιμου περιβάλλοντος στη λειτουργία του εγκεφάλου έχει μελετηθεί εκτενώς σε τρωκτικά (ποντίκια και αρουραίους). Τα πειραματικά μοντέλα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι:

1.1 Ανατροφή από «επιλεγμένες» μητέρες που δείχνουν ιδιαίτερα καλή μητρική συμπεριφορά

1.2 Μητρική αποστέρηση: απομάκρυνση των νεογνών από τη μητέρα. Η διάρκεια της απομάκρυνσης διαφέρει από εργαστήριο σε εργαστήριο (έχουν αναφερθεί περίοδοι απομάκρυνσης από μία ως 24 ώρες κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων μετά τη γέννηση).

1.3 Νεογνικός χειρισμός: απομάκρυνση των νεογνών από τη μητέρα για μικρό χρονικό διάστημα (συνήθως δεκαπέντε λεπτά ημερησίως)

1.4 Ανάπτυξη σε εμπλουτισμένο περιβάλλον: τα ζώα ζουν μετά τον απογαλακτισμό σε κλουβιά που περιέχουν «δραστηριότητες» (κυλιόμενες ρόδες, σκάλες, τούνελ κλπ)

1.5 Προγεννητικό stress: έκθεση της εγκυμονούσας μητέρας σε stress

1.1 Ανατροφή από «επιλεγμένες» μητέρες που δείχνουν ιδιαίτερα καλή μητρική συμπεριφορά

Διάφορες έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί στα πειραματόζωα με σκοπό τη μελέτη της μητρικής συμπεριφοράς. Σε κάποιες από αυτές έχει μελετηθεί η σχέση μεταξύ μητρικής φροντίδας και ανάπτυξης γνωσιακών, συμπεριφορικών και ενδοκρινικών απαντήσεων στο stress με τη χρήση ενός μοντέλου μελέτης των διακυμάνσεων στη μητρική συμπεριφορά κατά τις οκτώ πρώτες μέρες μετά τη γέννηση (Cameron N.M. et al., 2005; Fish E.W. et al., 2004).

Σε αυτές τις μελέτες καταγράφονται οι ατομικές διαφορές στη μητρική συμπεριφορά μέσω άμεσης παρατήρησης των αλληλεπιδράσεων της μητέρας και του νεογνού της. Οι παρατηρήσεις που προκύπτουν αποκαλύπτουν σημαντική διακύμανση σε δύο μορφές μητρικής συμπεριφοράς που θεωρείται καλή στα τρωκτικά, δηλαδή το γλείψιμο και την περιποίηση του νεογνού και το θηλασμό με αψιδωτή ράχη.



Θηλυκό τρωκτικό θηλάζει τα νεογνά έχοντας αψιδωτή ράχη. Παράλληλα γλείφει ένα από τα νεογνά.

Όταν μιλάμε για γλείψιμο και περιποίηση του νεογνού από τη μητέρα αναφερόμαστε σε γλείψιμο γενικά του σώματος και ειδικά της περιγεννητικής περιοχής. Κατά το θηλασμό με αφιδωτή ράχη, η μητέρα θηλάζει τα νεογνά έχοντας καμπουρωτή τη ράχη της και τα πόδια της στραμένα προς τα έξω. Αν και είναι αρκετά κοινή, δεν είναι η μόνη θέση με την οποία θηλάζουν τα θηλυκά τρωκτικά. Σε μια άλλη κοινή μορφή θηλασμού, που δεν είναι εκδήλωση «καλής» μητρικής συμπεριφοράς, η μητέρα βρίσκεται σε μια πιο χαλαρωμένη θέση, σχεδόν ξαπλωμένη πάνω στα νεογνά που θηλάζουν, επιτρέποντάς τους ελάχιστη κινητικότητα (Cameron N.M. et al., 2005; Fish E.W. et al., 2004; Szyf, M. et al., 2005).

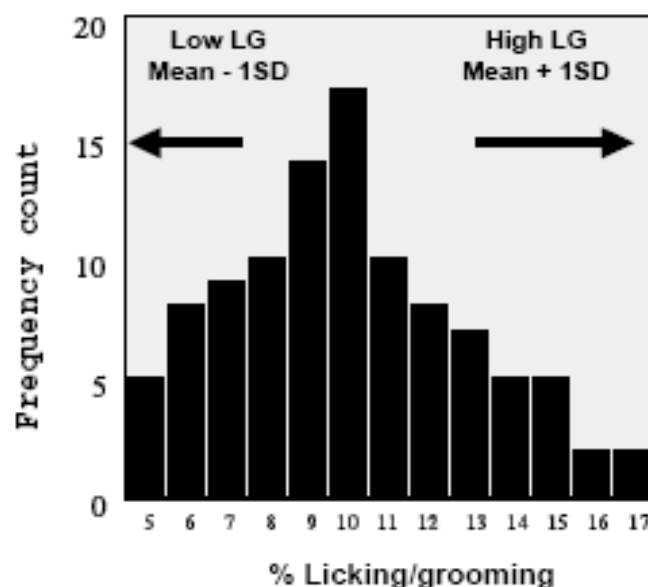


Θηλυκό τρωκτικό θηλάζει τα νεογνά σε μια πιο χαλαρωμένη θέση, σχεδόν ξαπλώνοντας πάνω τους.

Οι καλές μητρικές συμπεριφορές σχετίζονται μεταξύ τους, με αποτέλεσμα οι μητέρες που εμφανίζουν πιο συχνά τη μία συμπεριφορά να εμφανίζουν πιο συχνά και την άλλη. Έτσι, μπορούμε να κατατάξουμε τις μητέρες σε δύο κατηγορίες: η μία κατηγορία περιλαμβάνει τις μητέρες που εμφανίζουν συχνά τις καλές μητρικές

συμπεριφορές («καλές» μητέρες) και η άλλη κατηγορία τις μητέρες που εμφανίζουν πιο σπάνια τις συμπεριφορές αυτές («κακές» μητέρες).

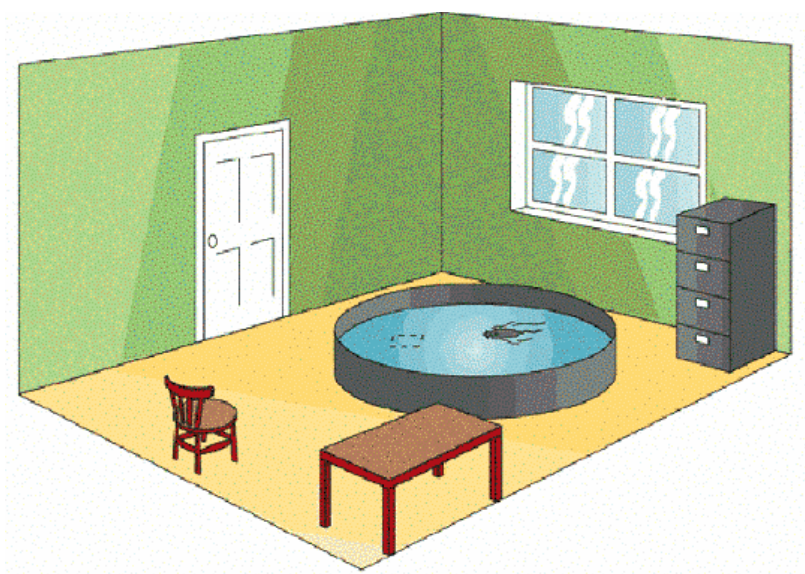
Για τις περισσότερες από τις έρευνες που θα περιγραφούν, ως «καλές» μητέρες θα θεωρηθούν τα θηλυκά ζώα που εμφανίζουν και τις δύο συμπεριφορές σε ποσοστό μία σταθερά απόκλιση (+ 1 SD) πάνω από το μέσο όρο για την ομάδα τους, ενώ ως «κακές» μητέρες τα θηλυκά ζώα που εμφανίζουν και τις δύο συμπεριφορές σε ποσοστό μία σταθερά απόκλιση (- 1 SD) κάτω από το μέσο όρο για την ομάδα τους . Οι «καλές» κι οι «κακές» μητέρες δεν διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το χρόνο επαφής με τα νεογνά τους. Και οι δύο κατηγορίες μητέρων ανατρέφουν συγκρίσιμο αριθμό νεογνών και δεν υπάρχουν διαφορές στο βάρος των νεογνών κατά τον απογαλακτισμό, κάτι που υποδηλώνει ότι η φροντίδα που παρέχουν και οι δύο κατηγορίες μητέρων είναι επαρκής (Cameron N.M. et al., 2005; Fish E.W. et al., 2004; Szyf, M. et al., 2005).



Ραβδόγραμμα που απεικονίζει την κατανομή των «καλών» και των «κακών» μητέρων την 1^η εβδομάδα μετά τη γέννηση των νεογνών. Οι μητέρες που εμφανίζουν τις «καλές» συμπεριφορές σε ποσοστό +1SD πάνω από το μέσο όρο ανήκουν στην ομάδα των «καλών» μητέρων. Το αντίθετο ισχύει για τις «κακές» μητέρες.

Σκοπός των μελετών είναι να εξετάσουν τις συνέπειες της διακύμανσης της μητρικής φροντίδας που ωστόσο τοποθετείται μέσα στο φάσμα του φυσιολογικού. Αυτό που έχει σημασία είναι ότι οι διαφορετικές μορφές θηλασμού και φροντίδας παράγουν ποικίλα επίπεδα αισθητικού ερεθισμού για τους απογόνους, ειδικά απτικού ερεθισμού, κατά τη διάρκεια μιας κρίσιμης περιόδου ανάπτυξης του νευρικού συστήματος.

Η διακύμανση στη μητρική φροντίδα φαίνεται να σχετίζεται με ατομικές διαφορές στην οντογένεση των νευρωνικών συστημάτων που σχετίζονται με τη γνωσιακή ανάπτυξη. Οι απόγονοι των «καλών» μητέρων δείχνουν να έχουν αυξημένες ικανότητες χωρικής μάθησης και μνήμης στην ενήλικη ζωή, όπως δείχνουν οι επιδόσεις τους στον υδάτινο λαβύρινθο κατά Morris. Ο υδάτινος λαβύρινθος κατά Morris είναι εργαστηριακή δοκιμασία κατά την οποία τα πειραματόζωα πρέπει να διαμορφώσουν ένα γνωσιακό χάρτη με βάση σημεία στον περιβάλλοντα χώρο προκειμένου να βρискουν μια αθέατη πλατφόρμα που είναι βυθισμένη μέσα σε μια πισίνα γεμάτη με νερό. Η επίδοση στη δοκιμασία αυτή εξαρτάται από τη λειτουργία του ιππόκαμπου.



Ο υδάτινος λαβύρινθος κατά Morris

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες υπάρχει σημαντική επίδραση της μητρικής φροντίδας στην επιβίωση των νευρώνων του ιππόκαμπου. Επίσης, η «καλή» μητρική φροντίδα διεγείρει τη συναπτογένεση στον ιππόκαμπο του νεογνού. Την 18^η ή την 90^η μέρα από τη γέννηση παρατηρήθηκε στους εγκεφάλους των απογόνων αυτών αυξημένος ρυθμός σχηματισμού και αριθμός συνάψεων (Fish, E.W. et al., 2004).

Σε μοριακό επίπεδο, η μητρική φροντίδα επιδρά στην έκφραση των γονιδίων στους νευρώνες του ιπποκάμπου. Στα τρωκτικά, την έκτη μέρα μετά τη γέννηση, οι απόγονοι «καλών» μητέρων είχαν αυξημένα επίπεδα έκφρασης των γονιδίων (Fish, E.W. et al., 2004):

- που σχετίζονται με τη μεταβολική δραστηριότητα των κυττάρων (όπως είναι ο μεταφορέας γλυκόζης, η οξειδάση του κυτοχρώματος C, ο υποδοχέας LDL κ.λ.π.)
 - που ελέγχουν τη σύνθεση αυξητικών παραγόντων, όπως είναι ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF).
 - που σχετίζονται με τη λειτουργία του υποδοχέα του γλουταμικού οξέος.
- Επισημαίνεται ότι το γλουταμικό οξύ είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο.

Η επίδραση του ιππόκαμπου στη χωρική μάθηση θεωρείται ότι οφείλεται, εν μέρει τουλάχιστον, στην εννεύρωσή του από νευρώνες που χρησιμοποιούν την ακετυλοχολίνη ως νευροδιαβιβαστή. Σε ενηλίκους απογόνους «καλών μητέρων» βρέθηκε αυξημένη δραστηριότητα της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης (του κυρίου ενζύμου σύνθεσης της ακετυλοχολίνης), αυξημένη δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης (ενζύμου που διασπά την ακετυλοχολίνη) και αυξημένη απελευθέρωση ακετυλοχολίνης (Fish, E.W. et al., 2004).

Υπήρχε επίσης αυξημένη σύνθεση του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF) στον ιππόκαμπο των απογόνων «καλών» μητέρων την όγδοη μέρα της ζωής. Ο παράγοντας αυτός σχετίζεται με την επιβίωση των χολινεργικών νευρώνων στον εγκέφαλο του αρουραίου.

Η έκφραση του BDNF ρυθμίζεται μέσω της ενεργοποίησης των NMDA υποδοχέων. Οι NMDA υποδοχείς είναι υποδοχείς του γλουταμικού οξέος που ενεργοποιούνται από το ανάλογο αμινοξύ N-μεθυλ-D-ασπαρτικό οξύ (Kandel et al., 2005). Ο NMDA υποδοχέας σχηματίζεται από υπομονάδες. Η χωρική μάθηση ρυθμίζεται από τη διέγερση των NMDA υποδοχέων.

Ποντίκια στα οποία είχε απαλειφθεί το γονίδιο που ευθύνεται για τη σύνθεση της υπομονάδας NR1 του υποδοχέα NMDA στην περιοχή CA1 του ιππόκαμπου (CA1 specific NMDAR1 knock out mice), είχαν ελλείμματα στη χωρική μνήμη και μάθηση, όπως φάνηκε από τις επιδόσεις τους στον υδάτινο λαβύρινθο κατά Morris (Fish, E.W. et al., 2004).

Στους απογόνους των «καλών» μητέρων, την όγδοη μέρα της ζωής, υπήρχε αυξημένη σύνθεση των υπομονάδων που απαρτίζουν τον NMDA υποδοχέα (τόσο της NR2A όσο και της NR2B υπομονάδας) σε σχέση με τους απογόνους των «κακών» μητέρων. Επίσης, τα ζώα που ανατράφηκαν από «καλές» μητέρες, στην ενήλικη ζωή είχαν αυξημένη σύνθεση στον ιππόκαμπο της υπομονάδας NR1 του NMDA υποδοχέα (Fish, E.W. et al., 2004).

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι η καλή μητρική φροντίδα αυξάνει τα επίπεδα των NMDA υποδοχέων καταλήγοντας σε αυξημένη έκφραση του BDNF και σε αύξηση της συναπτογένεσης στον ιππόκαμπο. Ως αποτέλεσμα ευοδώνεται η χωρική μάθηση στην ενήλικη ζωή.

Ως προς την επίδραση της μητρικής συμπεριφοράς στις συμπεριφορικές και ενδοκρινικές απαντήσεις του απογόνου στο stress, τα ευρήματα που έχουμε από τις έρευνες που έχουν γίνει ως τώρα, υποδεικνύουν ότι η διακύμανση (μέσα στα πλαίσια του φυσιολογικού) στη μητρική συμπεριφορά επιδρά στην απαντητικότητα του απογόνου στο stress. Η επίδραση της μητρικής φροντίδας είναι σταθερή και επεκτείνεται και στην ενήλικη ζωή.

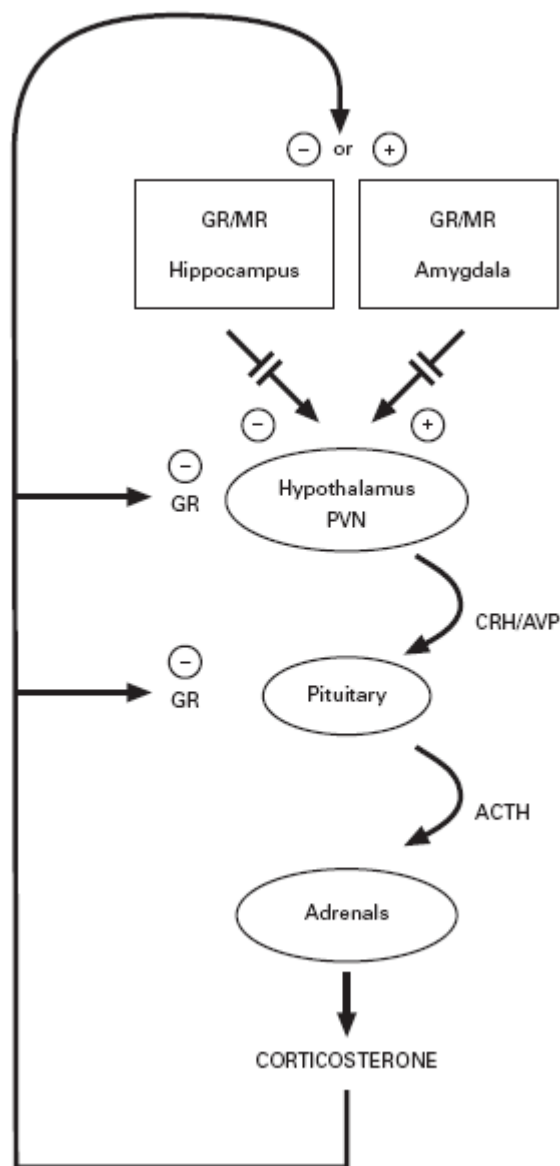
Συμπεριφορικές απαντήσεις στο stress

Οι απόγονοι «καλών» και «κακών» μητέρων διαφέρουν στις συμπεριφορικές απαντήσεις τους σε καινοφανή ερεθίσματα. Ενήλικα ζώα εξετάστηκαν στη δοκιμασία ανοιχτού πεδίου, δηλαδή σε μια δοκιμασία που επιτρέπει την εκτίμηση των συμπεριφορών φόβου και εξερεύνησης και ειδικότερα την ικανότητα του ζώου να εξερευνήσει μια άγνωστη ευρεία περιοχή που δεν επιτρέπει πρόσβαση σε οικείο περιβάλλον. Διαπιστώθηκε ότι οι απόγονοι «καλών» μητέρων έχουν μειωμένες αντιδράσεις ξαφνιάσματος, μικρότερες λανθάνουσες περιόδους για να φάνε το φαγητό που τους παρέχεται σε καινούριο περιβάλλον και αυξημένη συμπεριφορά εξερεύνησης σε ανοιχτό πεδίο (Cameron N.M. et al., 2005; Fish, E.W. et al., 2004).

Στη δοκιμασία άμυνας- θαψίματος εξετάζεται η ενεργή απάντηση του ζώου σε ένα απειλητικό ερέθισμα. Κατά τη δοκιμασία αυτή μετρώνται οι συμπεριφορές του ζώου που εκδηλώνουν stress (θάψιμο μέσα σε κάποιο υλικό που υπάρχει στο κλουβί του), αφού δεχτεί ένα στρεσογόνο ερέθισμα (όπως ηλεκτροσόκ). Διαπιστώθηκε ότι οι απόγονοι «κακών» μητέρων δείχνουν εντονότερη συμπεριφορά θαψίματος σε αυτή τη δοκιμασία (Cameron N.M. et al., 2005; Fish, E.W. et al., 2004).

Ενδοκρινικές απαντήσεις στο stress

Η λειτουργία του υποθαλάμου και της υπόφυσης ρυθμίζεται από έναν νευροενδοκρινικό άξονα , δηλαδή από μία σειρά αλληλοεπιδρώντων προϊόντων που προέρχονται από κέντρα του εγκεφάλου και επιδρούν κατά σειρά στον υποθάλαμο, στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, στους ενδοκρινείς αδένες του σώματος και στους περιφερικούς ιστούς-στόχους.



Ο υποθαλαμο-υποφυσιακός άξονας

Τα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης διεγείρονται από τις ορμόνες που απελευθερώνονται από τον υποθάλαμο και εκκρίνουν άλλες ορμόνες στην κυκλοφορία. Ως απάντηση σε διάφορους παράγοντες stress, ο υποθάλαμος εκκρίνει την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH) η οποία διεγείρει την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης.

Η ACTH διεγείρει τη σύνθεση και έκκριση κορτικοστεροειδών από το φλοιό των επινεφριδίων, τα οποία επιδρούν ποικιλοτρόπως σε πολλούς ιστούς ώστε να προστατεύουν τον οργανισμό από το stress (αύξηση αρτηριακής πίεσης και γλυκόζης αίματος, τροποποίηση απαντήσεων ανοσοποιητικού συστήματος κ.λ.π.). Το κύριο κορτικοειδές στον άνθρωπο είναι η κορτιζόλη ενώ στον αρουραίο η κορτικοστερόνη.

Τα κορτικοειδή με παλίνδρομη δράση στον υποθάλαμο (αρνητική ανάδραση) αναστέλλουν την έκκριση της CRH ενώ στην υπόφυση αναστέλλουν την έκκριση ACTH. Επίσης δρουν στους υποδοχείς κορτικοειδών που βρίσκονται σε δομές του φλοιού και του μεταχιακού συστήματος όπως είναι ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή, για να ρυθμίσουν την υποθαλαμο-υποφυσιακή δραστηριότητα.

Στην ενήλικη ζωή, οι απόγονοι «καλών» μητέρων έχουν μειωμένη έκκριση ACTH και κορτικοστερόνης ως απάντηση στο οξύ stress σε σύγκριση με τους απογόνους «κακών» μητέρων. Οι απόγονοι των «καλών» μητέρων έχουν αυξημένα επίπεδα του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών GR στον ιππόκαμπο. Η καλή μητρική φροντίδα αυξάνει την ευαισθησία στην αρνητική ανάδραση και οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης CRH στον υποθάλαμο (Fish, E.W. et al., 2004).

Έχει μελετηθεί η επίδραση της μητρικής φροντίδας στους υποδοχείς του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στον εγκέφαλο. Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ είναι ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής του εγκεφάλου. Δρα σε δύο υποδοχείς, τον

υποδοχέα γ-αμινοβουτυρικού οξέος A (GABA-A) και τον υποδοχέα γ-αμινοβουτυρικού οξέος B (GABA-B).

Η μητρική φροντίδα κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της ζωής σχετίζεται με σταθερές ατομικές διαφορές στην έκφραση των υπομονάδων του υποδοχέα γ-αμινοβουτυρικού οξέος σε περιοχές του εγκεφάλου που ρυθμίζουν την απαντητικότητα στο stress. Ο λειτουργικός υποδοχέας γ-αμινοβουτυρικού οξέος σχηματίζεται από τουλάχιστον πέντε υπομονάδες (από ένα σύνολο 19 πιθανών διαφορετικών υπομονάδων), γεγονός που προσδίδει ποικιλομορφία στον υποδοχέα. Η σύνθεση του υποδοχέα από τις διάφορες υπομονάδες καθορίζει τη λειτουργία του (Fish, E.W. et al., 2004).

Οι απόγονοι «καλών» μητέρων έχουν αυξημένη σύνθεση της γ1 και γ2 υπομονάδας οι οποίες συντελούν στη διαμόρφωση μιας λειτουργικής θέσης πρόσδεσης για τις βενζοδιαζεπίνες. Η μητρική φροντίδα επιδρά και σε άλλες υπομονάδες του υποδοχέα GABA. Φαίνεται να υπάρχει μια ειδικότητα ανά ιστό στις επιδράσεις της μητρικής φροντίδας. Π.χ. οι επιδράσεις της καλής μητρικής φροντίδας στη γ2 υπομονάδα, παρατηρούνται στον πλαγιοβασικό και κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής και στον υπομέλανα τόπο αλλά πουθενά αλλού στο φλοιό και στο μεταιχμιακό σύστημα.

Στον υπομέλανα τόπο των απογόνων «καλών» μητέρων είναι μειωμένα τα επίπεδα των υποδοχέων CRH και αυξημένα τα επίπεδα των υποδοχέων GABA-A. Στον πλαγιοβασικό και κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής των απογόνων «καλών» μητέρων είναι αυξημένα τα επίπεδα των υποδοχέων GABA-A, ενώ στον κεντρικό πυρήνα είναι μειωμένα τα επίπεδα CRH.

Αυτά και άλλα συναφή ευρήματα υποδεικνύουν ότι η συμπεριφορά της μητέρας προς το νεογνό μπορεί να «προγραμματίσει» συμπεριφορικές και

νευροενδοκρινικές απαντήσεις στο stress στην ενήλικη ζωή. Αυτό συμβαίνει μέσω μεταβολών στην έκφραση γονιδίων σε περιοχές του εγκεφάλου που ευθύνονται για την απόκριση στο stress και συντελούν στη διαμόρφωση σταθερών ατομικών διαφορών στην απαντητικότητα σε στρεσογόνα ερεθίσματα (Cameron N.M. et al., 2005; Fish, E.W. et al., 2004).

1.2 Μητρική αποστέρηση

Με τον όρο «μητρική αποστέρηση» αναφερόμαστε σε μια ποικιλία εργαστηριακών χειρισμών των πειραματόζων που βασίζονται στον αποχωρισμό των νεογνών από τη μητέρα τους για χρονικές περιόδους τουλάχιστον μίας ώρας, με σκοπό την παρατήρηση των επιπτώσεων αυτού του αποχωρισμού τόσο κατά την πρώιμη περίοδο όσο και κατά την υπόλοιπη ζωή του πειραματόζου (Lehmann, J. et al., 1999).

Πολλές παραλλαγές μητρικής αποστέρησης έχουν εφαρμοστεί. Τόσο η διάρκεια της αποστέρησης (1-24 ώρες) όσο και ο αριθμός των επεισοδίων αποστέρησης κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων μετά τη γέννηση ποικίλλουν από εργαστήριο σε εργαστήριο (Holmes, A. et al., 2005).

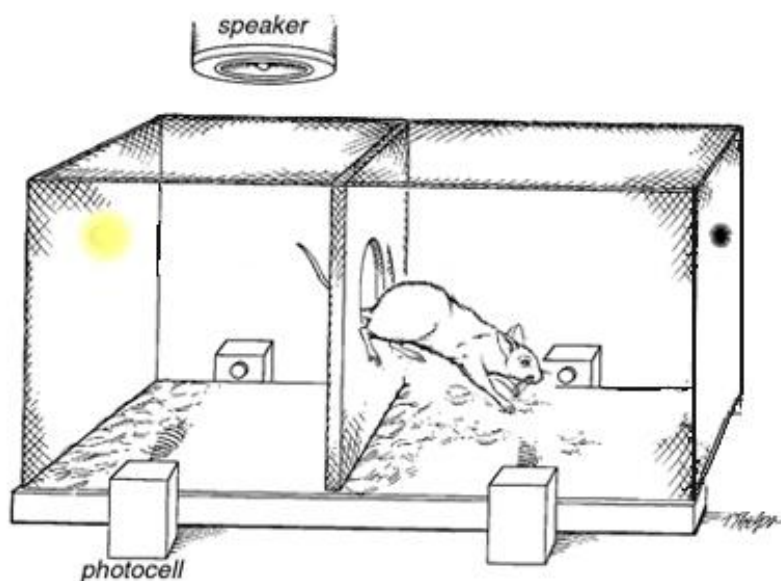
Μία μορφή μητρικής αποστέρησης συνίσταται στην απομάκρυνση των νεογνών από τη μητέρα για διάστημα 24 ωρών, μία συγκεκριμένη ημέρα μεταξύ γέννησης και απογαλακτισμού. Σύμφωνα με κάποιους ερευνητές (Ellenbroek, B.A. et al., 1998) όταν ο αποχωρισμός συμβαίνει την τρίτη, έκτη, ή ένατη μέρα μετά τη γέννηση παραβλάπεται η ικανότητα διαχείρισης της αισθητηριακής πληροφορίας (sensorimotor gating), αν και άλλοι ερευνητές δεν επιβεβαιώνουν αυτό το εύρημα (Lehmann, J. et al., 1999). Ο όρος “sensorimotor gating” αναφέρεται στην ικανότητα να μπλοκάρονται ερεθίσματα που είναι ανταγωνιστικά ή μη σχετικά με το ερέθισμα του οποίου η επεξεργασία ήδη εκτελείται. Ένας τρόπος που έχει χρησιμοποιηθεί για να αξιολογηθεί αυτή η ικανότητα είναι η μέτρηση της προπαλμικής αναστολής (prepulse inhibition), κατά την οποία ένα σχετικά ήπιο ερέθισμα που προηγείται καταστέλλει την απόκριση σε ένα ξαφνικό, ισχυρό ερέθισμα που ακολουθεί μετά από ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα.

Σύμφωνα με τους Ellenbroek et al. (1995) στους αρουραίους οι οποίοι υφίστανται μητρική αποστέρηση κατά τη δέκατη μέρα μετά τη γέννηση παραβλάπεται η επιλεκτική προσοχή, όπως προκύπτει από μέτρηση της λανθάνουσας αναστολής (latent inhibition). Ο όρος «λανθάνουσα αναστολή» αναφέρεται στην επιβλαβή επίδραση που έχει η πρόδρομη έκθεση σε κάποιο ερέθισμα στη μεταγενέστερη εξαρτημένη μάθηση αυτού του ερεθίσματος (conditioning).

Οι ερευνητές μελέτησαν τις επιπτώσεις της μητρικής αποστέρησης στην ανάπτυξη λανθάνουσας αναστολής χρησιμοποιώντας μια δοκιμασία μάθησης, τη δοκιμασία εξαρτημένης γευστικής αποστροφής. Στα ζώα που αποχωρίστηκαν από τη μητέρα παραβλάφθηκε η λανθάνουσα αναστολή, η οποία σύμφωνα με τους ερευνητές οφείλεται στο ότι τα ζώα μαθαίνουν να αγνοούν το ερέθισμα κατά τη διάρκεια της πρόδρομης έκθεσης σε αυτό (Ellenbroek et al., 1995). Με βάση τα παραπάνω συμπεράναν ότι είχε επηρεαστεί η επιλεκτική προσοχή στα ζώα που υπέστησαν μητρική αποστέρηση (Lehmann, J. et al., 1999)

Επιπλέον, τα ζώα που είχαν υποστεί αποστέρηση κατά την τέταρτη μέρα μετά τη γέννηση είχαν χειρότερες επιδόσεις σε σχέση με την ομάδα ελέγχου κατά την αξιολόγηση της μάθησης αποφυγής ερεθίσματος (aversive learning). Συχνά όμως παρατηρούνται φαινομενικά αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τις επιπτώσεις της μητρικής αποστέρησης. Για παράδειγμα τα νεογνά που αποχωρίστηκαν τη μητέρα τους την ένατη μέρα είχαν βελτιωμένες επιδόσεις σε μια δοκιμασία ενεργής αποφυγής (active avoidance) κατά την οποία η μάθηση εκδηλώνεται ως μία ενεργή αντίδραση. Συγκεκριμένα, τα πειραματόζωα μαθαίνουν ότι το εξαρτημένο ερέθισμα (ήχος) προηγείται του ανεξάρτητου ερεθίσματος (ηλεκτροσόκ). Αν διασχίσουν τη

διαχωριστική γραμμή που βρίσκεται στο κλουβί τους όσο διαρκεί ο ήχος, αποφεύγουν το ηλεκτροσόκ (Lehmann, J., et al., 1999).



Η δοκιμασία ενεργής αποφυγής

Όσον αφορά τη χωρική μάθηση, έρευνες έδειξαν ότι η μητρική αποστέρηση την τρίτη μέρα μετά τη γέννηση παραβλάπτει τη χωρική μάθηση στην ενήλικη ζωή όπως φαίνεται από τις επιδόσεις στον υδάτινο λαβύρινθο κατά Morris. Οι επιδόσεις είναι χειρότερες όταν τα μικρά απομακρύνονται από τη «φωλιά» κατά την αποστέρηση, ενώ βελτιώνονται όταν η μητέρα απομακρύνεται (και όχι τα νεογνά) και όταν η αποστέρηση συμβαίνει την ένατη μέρα μετά τη γέννηση (Lehmann, J., et al., 1999). Άλλες μελέτες δεν έδειξαν επιπτώσεις αποστέρησης έξι ωρών η οποία συμβαίνει μεταξύ 12^{ης} και 18^{ης} μέρας ή έδειξαν βελτίωση όταν ο ίδιος χειρισμός έλαβε χώρα μεταξύ 15^{ης} και 21^{ης} μέρας.

Σύμφωνα με τους Lehmann et al. (1999) υπάρχει διαφορά στην επίδραση της μητρικής αποστέρησης στα νεογνά ανάλογα με το φύλο τους. Σε γενικές γραμμές οι επιδόσεις των αρσενικών απογόνων στις δοκιμασίες επηρεάζονται περισσότερο από τη μητρική αποστέρηση σε σχέση με τις επιδόσεις των θηλυκών απογόνων, γεγονός

που ενδεχομένως σχετίζεται με τα υψηλότερα επίπεδα stress που παρατηρούνται στους αρσενικούς απογόνους. Ωστόσο αυτό το εύρημα προκύπτει μόνο σε μελέτες που εξετάζουν τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της μητρικής αποστέρησης στους απογόνους. Οι θηλυκοί απόγονοι είχαν καλύτερες επιδόσεις στις εξής δοκιμασίες:

- Στη δοκιμασία ενεργής αποφυγής.
- Στη δοκιμασία ανοιχτού πεδίου, που μετρά τη δραστηριότητα του ζώου όταν βρίσκεται σε ένα ανοιχτό πεδίο
- Στον υπερυψωμένο λαβύρινθο σε σχήμα +, που μετρά τη δραστηριότητα σε συνθήκες που φυσιολογικά προκαλούν άγχος και φόβο στα πειραματόζωα. Η λειτουργία του βασίζεται στο ότι οι αρουραίοι αποφεύγουν τους ανοιχτούς και υπερυψωμένους χώρους.



Ο υπερυψωμένος λαβύρινθος σε σχήμα +

Οι αρσενικοί απόγονοι είχαν καλύτερες επιδόσεις:

- Στον υδάτινο λαβύρινθο, που είναι μια δοκιμασία εξέτασης της χωρικής μάθησης και μνήμης.
- Στη δοκιμασία «εξαρτημένο πάγωμα» (conditioned freezing), που μετρά τη δυνατότητα μάθησης εξαρτημένου ερεθίσματος. Το εξαρτημένο ερέθισμα είναι ο ήχος και το ανεξάρτητο το ηλεκτροσόκ. Μέτρο μάθησης είναι η αντίδραση «παγώματος».

Η διαφορά στις επιδόσεις θηλυκών και αρσενικών απογόνων στις διάφορες εργαστηριακές δοκιμασίες μπορεί να αποδοθεί στη διαφορετική μητρική φροντίδα που δέχονται οι θηλυκοί κι οι αρσενικοί απόγονοι. Έχει παρατηρηθεί ότι οι μητέρες δεν έχουν την ίδια συμπεριφορά προς τα θηλυκά και προς τα αρσενικά νεογνά. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι δεν φροντίζουν με τον ίδιο τρόπο όλα τα νεογνά όταν επιστρέφουν στη φωλιά, μετά το τέλος της αποστείρωσης. Οι διαφορές στη μητρική φροντίδα που δέχονται τα νεογνά οδηγούν σε διαφορές στην ανάπτυξη του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα με αποτέλεσμα τις διαφορετικές επιδόσεις στις εργαστηριακές δοκιμασίες. (Lehmann et al. 1999).

Οι συνθήκες απόλυτης αποστείρωσης κατά την πρώιμη ζωή επηρεάζουν τη φυσιολογική κοινωνικοποίηση των ζώων. Σύμφωνα με τους Levy et al (2003), στα νεογνά που μεγάλωσαν σε συνθήκες απόλυτης αποστείρωσης (τόσο από τη μητέρα όσο και από τα υπόλοιπα νεογνά της ίδιας γέννας), επηρεάζεται η κοινωνική μάθηση και η δυνατότητα να αναγνωρίσουν τα μέλη του ίδιου είδους, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στα ελλιπή οσφρητικά ερεθίσματα που έχουν λάβει κατά την ανάπτυξη.

Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν πειράματα σε αρουραίους που απομακρύνθηκαν από τη μητέρα τους την τρίτη μέρα μετά τη γέννηση και

μεγάλωσαν σε πλήρη κοινωνική απομόνωση. Ως ενήλικα, αυτά τα ζώα είναι περισσότερο φοβισμένα, επιδεικνύουν γνωσιακά ελλείμματα που σχετίζονται με την ικανότητα μετατόπισης προσοχής και υπολείπονται στην κοινωνική αναγνώριση σε σχέση με τα ζώα που μεγάλωσαν με τις μητέρες τους (Champagne et al., 2005).

Οι επιδράσεις που δέχονται τα τρωκτικά κατά την πρώιμη περίοδο της ζωής έχουν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη συγκινησιακή κατάσταση και στην απαντητικότητα των ζώων στο stress. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι η απομάκρυνση των νεογνών από τη μητέρα τους την πρώιμη περίοδο (μετά τη γέννηση) προκαλεί σταθερή αύξηση των αγχωδών και φοβικών συμπεριφορών (Champagne et al., 2003; Holmes et al., 2005).

Φαίνεται ότι προκαλείται υπερδραστηριότητα του άξονα υποθάλαμος- υπόφυση-επινεφρίδια ως απάντηση στα στρεσογόνα ερεθίσματα (αυξημένα επίπεδα CRH, ACTH και κορτικοστερόνης). Αυτή η υπερδραστηριότητα διαρκεί εφόρου ζωής. Η εκσεσημασμένη δράση των γλυκοκορτικοειδών προκαλεί μια μόνιμη μείωση στη νευρογένεση του ιππόκαμπου, που αποτελεί ένα πιθανό αιτιολογικό μηχανισμό των γνωστικών ελλειμμάτων που εμφανίζονται στην ενήλικη ζωή.

Μελετάται ιδιαίτερα ο ρόλος της CRH. Υπάρχουν ενδείξεις μιας σταθερής προς τα πάνω ρύθμισης της CRH στα πειραματόζωα που έχουν υποστεί παραμέληση στην πρώιμη περίοδο της ζωής. Τα νεογνά τα οποία έχουν υποστεί μητρική αποστέρηση ή που έχουν ανατραφεί από «κακές» μητέρες εμφανίζουν αργότερα αύξηση της ορμόνης κυρίως στις περιοχές που έχουν σχέση με τις συγκινήσεις, όπως είναι ο υποθάλαμος και η αμυγδαλή. Επίσης είναι εξαιρετικά ευαίσθητα στην αγχολυτική δράση ανταγωνιστών των υποδοχέων της CRH.

Στη ρύθμιση της έκλυσης της ορμόνης συμμετέχουν και οι υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών GR που βρίσκονται στον ιππόκαμπο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η

ικανότητα αυτών των υποδοχέων να δρουν ανασταλτικά στην έκλυση CRH μπορεί να παραβλαφθεί ανεπανόρθωτα όταν το άτομο υποστεί stress κατά την πρώιμη ζωή. Αρουραίοι που υπέστησαν μητρική αποστέρηση επιδεικνύουν σημαντική μείωση των υποδοχέων GR στον πρόσθιο εγκέφαλο (forebrain) και μια ανεπάρκεια στη φυσιολογική προς τα κάτω ρύθμιση του άξονα μετά από χορήγηση συνθετικών κορτικοειδών κατά την ενήλικη ζωή.

Η στρεσογόνος επίδραση που έχει στη μητέρα η απομάκρυνση των νεογνών ευθύνεται (τουλάχιστον εν μέρει) για τις αρνητικές συνέπειες της μητρικής αποστέρησης στους αρουραίους. Σύμφωνα με μια μελέτη αν δώσουμε στις μητέρες ξένα νεογνά κατά την περίοδο του αποχωρισμού από τα δικά τους νεογνά, τα δικά τους νεογνά δεν εμφανίζουν αυξημένες αγχώδεις συμπεριφορές στο μέλλον (Holmes et al., 2005).

Επιπλέον, η μητρική αποστέρηση εμποδίζει την παραγωγή ορμονών κι άλλων παραγόντων που προωθούν την ανάπτυξη του απογόνου και που φυσιολογικά εκλύονται λόγω της μητρικής φροντίδας. Συγκεκριμένα, τα απτικά ερεθίσματα της μητέρας διεγείρουν την έκκριση αυξητικής ορμόνης και μειώνουν την έκκριση γλυκοκορτικοειδών στο μωρό της. Τα μικρά που υφίστανται μακρές περιόδους μητρικής αποστέρησης έχουν αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών και χαμηλά επίπεδα αυξητικής ορμόνης. Αυτά τα φαινόμενα μπορούν να αντιστραφούν αν τα «χαϊδέσουμε» με βούρτσα, δηλαδή με ένα χειρισμό ο οποίος μιμείται τα απτικά ερεθίσματα που δέχεται το μωρό όταν το φροντίζει η μητέρα (Holmes et al., 2005). Επιπλέον, η μητρική αποστέρηση μειώνει την έκκριση του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF) (Fish, E.W. et al., 2004).

Επιπρόσθετα, η μητρική αποστέρηση επηρεάζει τα συστήματα ενδογενών αμινών. Στους αρουραίους που υπέστησαν μητρική αποστέρηση υπάρχει αυξημένη

έκφραση CRH στις κύριες θέσεις που ελέγχουν τη δραστηριότητα της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης (πυρήνας της ραφής και υπομέλας τόπος αντίστοιχα). Μετά από επανειλημμένη μητρική αποστέρηση, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων σεροτονίνης στο ραχιαίο ιππόκαμπο σε ζώα και των δύο φύλων, ενώ τα επίπεδα σεροτονίνης ήταν μειωμένα στο μέσο προμετωπιαίο φλοιό (mPFC) μόνο αρσενικών αρουραίων.

Τα επίπεδα νοραδρεναλίνης ήταν αυξημένα στον κοιλιακό ιππόκαμπο των θηλυκών αλλά όχι των αρσενικών αρουραίων που είχαν υποστεί μητρική αποστέρηση. Αυτά τα δεδομένα παρέχουν ενδείξεις ότι η μητρική αποστέρηση οδηγεί σε μεταβολές στις ενδογενείς αμίνες σε συνάρτηση με το φύλο και την περιοχή του εγκεφάλου (Matthews et al., 2001).

Οι Arborelius et al. (2007) μελέτησαν θηλυκούς αρουραίους οι οποίοι υπέστησαν μητρική αποστέρηση για 180 λεπτά δύο φορές την ημέρα τις δύο πρώτες εβδομάδες μετά τη γέννηση. Στη μέση ηλικία (15 μήνες ζωής για τους αρουραίους) βρέθηκαν μεταβολές στα συστήματα σεροτονίνης, νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης σε περιοχές του εγκεφάλου που πιστεύεται ότι συμμετέχουν στην παθογένεια της κατάθλιψης

Επιπλέον, φαίνεται ότι η μητρική αποστέρηση παραβιάζει την ανάπτυξη των νευρικών συστημάτων που σχετίζονται με την ανταμοιβή και προκαλεί μεταβολές στα συστήματα νευροδιαβιβαστών (ντοπαμίνη, οπιοειδή) στις περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ανταμοιβή όπως είναι ο μετωπιαίος φλοιός και ο επικλινής πυρήνας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μητρική αποστέρηση στους αρουραίους αυξάνει την εθελούσια κατανάλωση αλκοόλης και εντείνει τις συμπεριφορικές και ντοπαμινεργικές απαντήσεις σε ψυχοτρόπες ουσίες (Holmes et al., 2005; Huot et al., 2001).

Γνωρίζοντας ότι η δυσλειτουργία των συστημάτων ενδογενών αμινών (σεροτονίνης, νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης) σχετίζεται με την εμφάνιση ψυχικών διαταραχών στην ενήλικη ζωή, θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι έρευνες αυτές παρέχουν ενδείξεις για τη σχέση των αντίξοων πρώιμων εμπειριών με την εμφάνιση ψυχοπαθολογίας αργότερα στη διάρκεια της ζωής.

Κάποια από τα ευρήματα που προέρχονται από πειράματα σε αρουραίους, σύμφωνα με κάποιες έρευνες ισχύουν και σε ποντίκια. Σε ένα στέλεχος ποντικών (C57BL/6J ποντίκια) βρέθηκε ότι η μητρική αποστέρηση αυξάνει τις συμπεριφορές που σχετίζονται με άγχος και τη δραστηριότητα του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα. Τα ευρήματα αυτά αφορούσαν τα αρσενικά αλλά όχι τα θηλυκά ποντίκια (Holmes et al., 2005).

Σύμφωνα με μία άλλη μελέτη η μητρική αποστέρηση προκάλεσε αυξημένη επιθετικότητα και μειωμένες κοινωνικές συμπεριφορές στα αρσενικά ποντίκια του στελέχους CD-1. Ωστόσο δεν προκάλεσε σταθερές μεταβολές στις συμπεριφορές που συνδέονται με το άγχος ή την απαντητικότητα στο stress (Holmes et al., 2005).

Είναι γνωστό ότι τα διάφορα στελέχη ποντικών ποικίλουν ως προς τη συγκινησιακή τους απαντητικότητα και ίσως οι διαφοροποιήσεις των στελεχών ως προς την ευαισθησία στο πρώιμο stress να είναι μια ακόμα εκδήλωση αυτής της ποικιλομορφίας. Μια έρευνα των επιπτώσεων της μητρικής αποστέρησης στα διαφορετικά στελέχη ποντικών θα ήταν ένα σημαντικό βήμα για να καθορίσουμε την ευαλωτότητα στις επιπτώσεις της μητρικής αποστέρησης σε στελέχη με διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο.

1.3 Νεογνικός χειρισμός

Οι συνέπειες του νεογνικού (ή πρώιμου) χειρισμού πρωτοπεριγράφηκαν από το Levine τη δεκαετία του 1950. Τότε οι Levine, Chevalier, Korchin βρήκαν ότι η μικρής διάρκειας μητρική αποστέρηση έχει ευνοϊκές επιδράσεις στη συγκινησιακή κατάσταση των απογόνων στην ενήλικη ζωή. Αργότερα, ο όρος νεογνικός χειρισμός χρησιμοποιήθηκε για να προσδιορίσει μικρής διάρκειας αποστερήσεις των νεογνών από τη μητέρα (τρία έως είκοσι λεπτά) από την πρώτη έως την εικοστή πρώτη μέρα μετά τη γέννηση (Chapillon et al., 2001).

Οι μελέτες του Levine, του Denenberg και άλλων αποκαλύπτουν ότι στα τρωκτικά ο νεογνικός χειρισμός μεταβάλλει την ανάπτυξη των απαντήσεων σε αντίξοα ερεθίσματα ή στρεσογόνους παράγοντες. Στα πειράματα αυτά τα νεογνά αποχωρίζονταν τη μητέρα για μικρά χρονικά διαστήματα (δεκαπέντε λεπτών). Αυτές οι περίοδοι συνέπιπταν με τις περιόδους μεταξύ των γευμάτων των νεογνών, δηλαδή δεν φαίνονταν να προκαλούν σημαντική αποστέρηση της μητρικής φροντίδας. Στους αρουραίους και στα ποντίκια αυτοί οι χειρισμοί οδήγησαν στη μείωση της έντασης τόσο των συμπεριφορικών απαντήσεων όσο και των απαντήσεων του υποθαλαμιο-υποφυσιακού άξονα στην ενήλικη ζωή, υποδεικνύοντας ότι το πρώιμο περιβάλλον επηρεάζει την ανάπτυξη ακόμη και υποτυπωδών (rudimentary) αμυντικών απαντήσεων στην απειλή (Szyf et al., 2005)

Ο Levine παρείχε τις πρώτες ενδείξεις ότι ο νεογνικός χειρισμός προκαλεί βελτίωση στην ικανότητα των αρουραίων να μάθουν ένα έργο ενεργητικής αποφυγής διπλής κατεύθυνσης. Αρκετές μελέτες επιβεβαίωσαν αυτά τα αποτελέσματα, δείχνοντας επιπρόσθετα ότι οι ευνοϊκές επιδράσεις του νεογνικού χειρισμού επεκτείνονται σε αρκετά στελέχη αρουραίων και έχουν διάρκεια στο χρόνο. Αφού

υπάρχουν ουσιώδεις ενδείξεις ότι η αρχική πρόσκτηση της ενεργητικής αποφυγής διπλής κατεύθυνσης επηρεάζεται από το stress (με σχετικά υψηλά επίπεδα άγχους/συγκινησιακότητας να οδηγούν σε μειωμένη πρόσκτηση), έχει προταθεί ότι οι επιδράσεις του νεογνικού χειρισμού σε αυτό το έργο οφείλονται κυρίως σε μια μείωση της φοβικής συμπεριφοράς (Fernandez-Teruel et al., 2002).

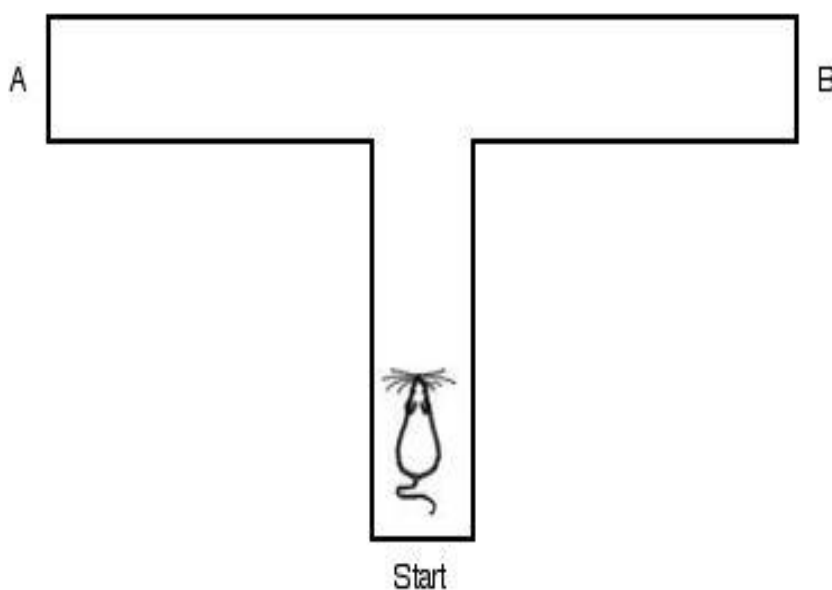
Επιπρόσθετη στήριξη γι' αυτή την υπόθεση προέρχεται από μία ευρεία γκάμα ερευνών που κυρίως δείχνουν ότι ο νεογνικός χειρισμός αυξάνει τη δραστηριότητα και τη συμπεριφορά αναζήτησης, που συνήθως συνοδεύεται από μια μείωση στην αφόδευση, σε μια ποικιλία εργαστηριακών δοκιμασιών που συμπεριλαμβάνουν διαφόρου βαθμού καινοφανή ερεθίσματα όπως η δοκιμασία ανοιχτού πεδίου (open field test) (Fernandez-Teruel et al., 1992a), η δοκιμασία ντροπαλότητας (timidity test) και η έκθεση σε καινούρια/άγνωστα κλουβιά (novel/unknown cages) (Nunez et al., 1995), η δοκιμασία της επιφάνειας με τις οπές (hole-board test) (Fernandez-Teruel et al., 1992a), οι λαβύρινθοι σε μορφή τούνελ (tunnel labyrinths) (Fernandez-Teruel et al., 1991, 1992b, 1993). Μπορούμε να υποθέσουμε με βάση αυτά τα αποτελέσματα ότι ο νεογνικός χειρισμός βελτίωσε την ικανότητα των αρουραίων να ανταπεξέρχονται σε καινούριες καταστάσεις (Fernandez-Teruel et al., 2002).

Θετική επίδραση του νεογνικού χειρισμού αναφέρεται σε δοκιμασίες μέτρησης «αγχωδών» συμπεριφορών, όπως ο υπερυψωμένος λαβύρινθος σε σχήμα + (Fernandez-Teruel et al., 1990), η δοκιμασία ελεύθερης εξερεύνησης κ.α. Από τα αποτελέσματα των δοκιμασιών για τη μέτρηση του «άγχους» και της συμπεριφοράς φόβου φάνηκε ότι ο νεογνικός χειρισμός μειώνει το φόβο προς το καινούριο και το αίσθημα «παραίτησης» στους αρουραίους. Από συμπεριφορικής πλευράς, τα πειραματόζωα που έχουν εκτεθεί σε νεογνικό χειρισμό έχουν μια αυξημένη

ικανότητα να προσαρμόζονται και να τα καταφέρνουν σε απαιτητικές και στρεσογόνες περιβαλλοντικές συνθήκες (Fernandez-Teruel et al., 2002).

Ωστόσο κάποιες έρευνες δεν έχουν επιβεβαιώσει αυτές τις θετικές επιδράσεις του νεογνικού χειρισμού. Έχει προταθεί ότι γενετικοί παράγοντες μπορεί να παίζουν ρόλο, όπως φαίνεται από μελέτες που χρησιμοποίησαν διαφορετικά στελέχη αρουραίων. Ρόλο παίζουν και οι συνθήκες που πραγματοποιήθηκαν οι δοκιμασίες (Chapillon et al., 2001).

Επίσης, ο νεογνικός χειρισμός βελτιώνει είτε την αποθήκευση είτε την ανάκληση της μνήμης σε διάφορες άλλες δοκιμασίες μάθησης (Fernandez-Teruel et al., 2002), όπως είναι η παθητική αποφυγή, ο λαβύρινθος σε σχήμα T (χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της χωρικής μνήμης) και ο υδάτινος λαβύρινθος κατά Morris. Κατά τη δοκιμασία παθητικής αποφυγής το ζώο εκτίθεται σε ένα εξαρτημένο (π.χ. φως, ήχος) και ένα ανεξάρτητο ερέθισμα (π.χ. ηλεκτροσόκ). Για να αποφύγει το ανεξάρτητο ερέθισμα θα πρέπει να καταστείλει μια αυθόρμητη απάντηση. Άρα η μάθηση προκύπτει ως μία παθητική αντίδραση.



Ο λαβύρινθος σε σχήμα T

Ο νεογνικός χειρισμός αυξάνει το εύρος (magnitude) της μακρόχρονης ενδυνάμωσης (LTP) σε νεαρούς αρουραίους (Wilson et al., 1986). Μακρόχρονη ενδυνάμωση ονομάζεται η αύξηση των μετασυναπτικών διεγερτικών δυναμικών στους νευρώνες του ιπποκάμπου που προκαλείται από μια μικρή, υψηλής συχνότητας σειρά ερεθισμάτων. Η αύξηση αυτή μπορεί να διαρκέσει για μακρές περιόδους. Η μακρόχρονη ενδυνάμωση στον ιππόκαμπο συνδέεται με την αποθήκευση της έκδηλης μνήμης στα θηλαστικά (Kandel et al., 2005).

Επιπρόσθετα, ο χειρισμός των πειραματόζωων, ακόμα και μετά τον απογαλακτισμό, μπορεί να βελτιώσει τη λανθάνουσα αναστολή και την προπαλμική αναστολή στους αρουραίους. Οι θετικές επιδράσεις του νεογνικού χειρισμού δεν έχουν παρατηρηθεί (ή έχουν αναφερθεί ασαφή αποτελέσματα) όταν οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται είναι σχετικά απλές ή εμπεριέχουν λιγότερους συγκινησιακούς παράγοντες ή παράγοντες που σχετίζονται με τα κίνητρα.

Από τις έρευνες που έχουν γίνει φαίνεται ότι ο νεογνικός χειρισμός βελτιώνει τη μάθηση πιο σταθερά όταν οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται έχουν ένα σχετικά υψηλό επίπεδο αντιξοότητας ή / και πολυπλοκότητας, όπως είναι κάποιες χωρικές δοκιμασίες (η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη είναι ο υδάτινος λαβύρινθος κατά Morris) και η δοκιμασία ενεργητικής αποφυγής δύο κατευθύνσεων (two-way active avoidance test). Οι επιπτώσεις στην ικανότητα για μάθηση φαίνεται να διαρκούν εφ'όρου ζωής.

Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι ο νεογνικός χειρισμός προλαμβάνει τη σχετιζόμενη με το γήρας εκφύλιση των νευρώνων του ιπποκάμπου των πειραματοζώων. Σύμφωνα με κάποιους ερευνητές η νευροπροστατευτική επίδραση του νεογνικού χειρισμού μπορεί να εξηγηθεί από τη μειωμένη έκθεση του ιπποκάμπου στα γλυκοκορτικοειδή. Έχει αναφερθεί ότι ο νεογνικός χειρισμός οδηγεί σε μειωμένα κορτικοστερόνια και ACTH ως απάντηση σε διάφορους στρεσογόνους

παράγοντες, καθώς και ότι οδηγεί σε γρηγορότερη επάνοδο στα πριν το stress ορμονικά επίπεδα σε σχέση με την απουσία νεογνικού χειρισμού. Αυτές οι επιδράσεις στις ενδοκρινικές απαντήσεις στο stress έχουν πολύ μεγάλη διάρκεια (για ολόκληρη τη ζωή) και φαίνεται να είναι πιο εκσεσημασμένες σε στελέχη αρουραίων ή ποντικών που είναι πιο ευαίσθητα στο stress (Fernandez-Teruel et al., 2002).

Επιπλέον, τα ζώα που έχουν υποστεί νεογνικό χειρισμό έχουν μειωμένα επίπεδα CRH. Στον ιππόκαμπο των ζώων που έχουν υποβληθεί σε χειρισμό υπάρχει αυξημένος αριθμός υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών, γεγονός που πιθανώς ευθύνεται για την πιο αποτελεσματική αρνητική ανάδραση στον υποθαλαμο-υποφυσιακό άξονα που παρατηρείται σε αυτά τα ζώα.

Μια πιθανή εξήγηση των επιδράσεων του νεογνικού χειρισμού είναι η υποθερμία στην οποία εκτίθενται τα νεογνά κατά τη διάρκεια των επεισοδίων χειρισμού (Chapillon et al., 2001). Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι οι μεταβολές στη μητρική φροντίδα που προκαλεί ο νεογνικός χειρισμός. Ο Levine πρότεινε ότι ο νεογνικός χειρισμός επηρεάζει τη συμπεριφορά της μητέρας προς το νεογνό της και ότι αυτές οι επιρροές είναι καθοριστικές για την ανάπτυξη του νεογνού. Πράγματι, φαίνεται ότι ο χειρισμός αυξάνει τις καλές συμπεριφορές της μητέρας προς το μικρό της. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες τα ενήλικα ζώα που έχουν υποστεί νεογνικό χειρισμό μοιάζουν με τους ενήλικους απογόνους «καλών» μητέρων, ως προς τις συμπεριφορικές και ενδοκρινικές απαντήσεις στο stress (Szyf et al., 2005).

Σε συνάφεια με τα προηγούμενα συμπεράσματα, μια σειρά μελετών (Caldji et al., 1998; Francis et al., 1999; Levine et al., 1994; Stern et al., 1997), υποδεικνύει ότι οι θετικές επιδράσεις του νεογνικού χειρισμού σχετίζονται με ποιοτικές μεταβολές στην αλληλεπίδραση μητέρας-βρέφους (αύξηση της καλής μητρικής συμπεριφοράς).

Αυτές οι μητρικές συμπεριφορές είναι σταθερές κατά τη διάρκεια του χρόνου και ανεξάρτητες από τα νεογνά.

Τόσο ο νεογνικός χειρισμός όσο και η καλή μητρική συμπεριφορά που προκαλεί προκαλούν αύξηση της σεροτονεργικής νευροδιαβίβασης στον ιππόκαμπο των νεογέννητων αρουραίων. Η αύξηση αυτή παρατηρείται στον ιππόκαμπο και στον προμετωπιαίο λοβό, όπου είναι αυξημένοι επιλεκτικά οι υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών. Δεν φαίνεται να υπάρχουν αλλαγές στη σεροτονεργική δραστηριότητα στον υποθάλαμο, στο διάφραγμα ή στην αμυγδαλή. Στις περιοχές αυτές δεν επηρεάζεται ούτε ο αριθμός των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών.

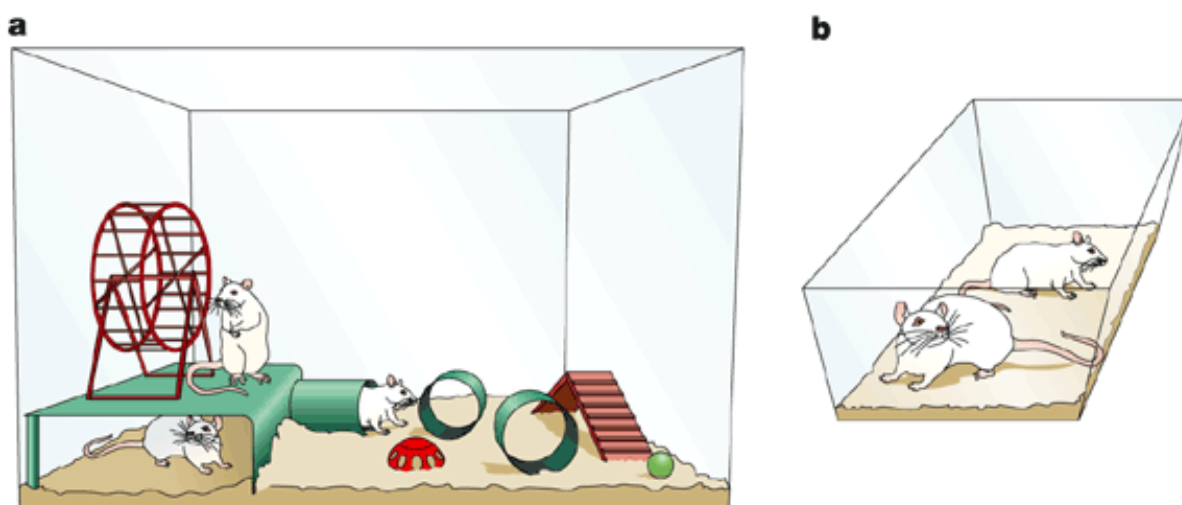
Σύμφωνα με έρευνες η σεροτονίνη, μέσω του υποδοχέα τύπου 7, μεταβάλλει την έκφραση των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο. Ο υποδοχέας τύπου 7 της σεροτονίνης είναι θετικά συζευγμένος (positively coupled) με την αδενυλική κυκλάση. Τόσο ο νεογνικός χειρισμός όσο και η καλή μητρική φροντίδα οδηγούν σε αύξηση των συγκεντρώσεων κυκλικού AMP (cAMP) στον ιππόκαμπο και σε ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA) την πρώτη εβδομάδα της ζωής. Η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A οδηγεί σε ειδική ανά ιστό επαγωγή μεταγραφικών παραγόντων. Αυτά τα ευρήματα συνιστούν ότι τόσο ο νεογνικός χειρισμός όσο και η ανατροφή από καλές μητέρες οδηγούν σε αύξηση της έκφρασης του μεταγραφικού παράγοντα NGFI-A, ο οποίος μπορεί να ρυθμίσει την έκφραση του γονιδίου του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών (Szyf et al., 2005).

Ο νεογνικός χειρισμός σχετίζεται με αυξημένη συγγένεια πρόσδεσης στους $\alpha 2$ υποδοχείς της νοραδρεναλίνης στον υπομέλανα τόπο και με εξασθενημένες νοραδρενεργικές απαντήσεις στο stress (οι $\alpha 2$ υποδοχείς εξασκούν αρνητικό feedback στην απελευθέρωση νοραδρεναλίνης). Επίσης αυξάνει την έκφραση νευροτροφινών

στον ιππόκαμπο (του BDNF και του αυξητικού παράγοντα των νευρώνων-nerve growth factor) και προωθεί την επιβίωση των νευρώνων.

Αυτά τα ευρήματα αποκτούν ιδιαίτερο ενδιαφέρον υπό το πρίσμα των πρόσφατων ευρημάτων σύμφωνα με τα οποία οι αλλαγές στη δράση των νευροτροφινών και στη νευρογένεση σχετίζονται με την παθοφυσιολογία και τη θεραπεία των συναισθηματικών διαταραχών (Holmes et al., 2005).

1.4 Ανάπτυξη σε εμπλουτισμένο περιβάλλον



Εμπλουτισμένο και τυπικό περιβάλλον (a και b αντίστοιχα)

Ο εμπλουτισμός του περιβάλλοντος προκαλεί βαθιές και μακράς διάρκειας συμπεριφορικές και νευροβιολογικές αλλαγές. Επηρεάζει την ενεργητικότητα, την τάση για εξερεύνηση, τη συγκινησιακή κατάσταση, τη φοβική συμπεριφορά και τις επιδόσεις σε έργα μάθησης σε τρωκτικά του εργαστηρίου. Πρώτος ο Malacarne (1744-1816) διερεύνησε την επίδραση του εμπλουτισμένου περιβάλλοντος στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Βρήκε ότι τα πουλιά που λάμβαναν εμπλουτισμένη εκπαίδευση είχαν μεγαλύτερους εγκεφάλους (ειδικά παρεγκεφαλίδες) σε σχέση με άτομα του ίδιου είδους, που προέρχονταν από την ίδια γέννα αυγών, αλλά που ήταν απομονωμένα και δε λάμβαναν ερεθίσματα (Fernandez-Teruel et al., 2002).

Ωστόσο, συστηματική εμπειρική έρευνα πάνω στον τομέα αυτό πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Hebb (1947) ο οποίος μελέτησε την επίδραση του εμπλουτισμένου περιβάλλοντος στα τρωκτικά. Ένα τυπικό πείραμα αποτέλεσε η τοποθέτηση αρουραίων και ποντικών σε μεγαλύτερα κλουβιά από τα συνηθισμένα μέσα στα οποία βρίσκονταν ρόδες, τούνελ, μικρά παιχνίδια κλπ. Τα

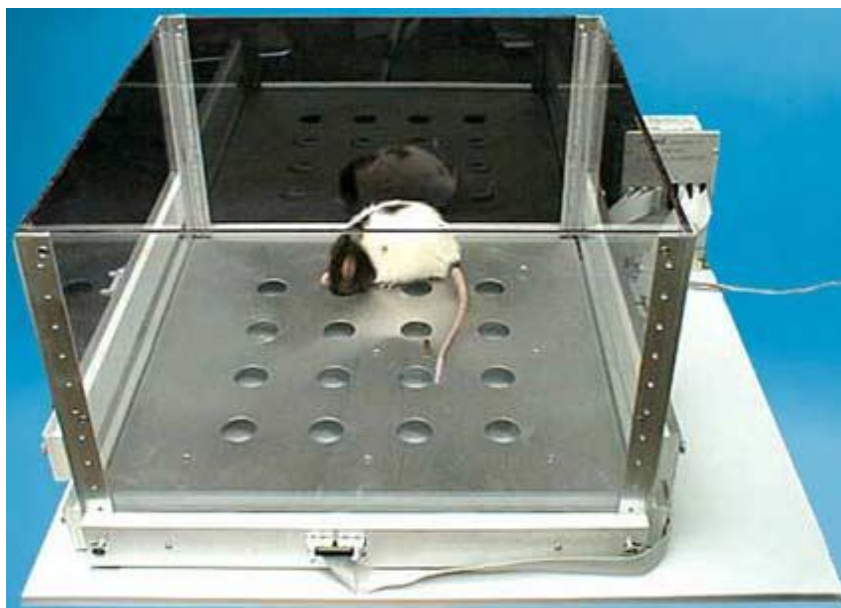
αντικείμενα μέσα στα κλουβιά ανανεώνονταν συχνά. Τα ζώα που ζούσαν στο εμπλουτισμένο περιβάλλον τοποθετούνταν στα κλουβιά σε ομάδες των οκτώ έως δώδεκα ατόμων. Έτσι ευνοούνταν τόσο οι κοινωνικές αλληλεπιδράσεις όσο και η πρόσληψη μη κοινωνικών ερεθισμάτων.

Αντίθετα, το τυπικό περιβάλλον αποτελούνταν από κλουβιά στα οποία κατοικούσαν τέσσερα με πέντε ζώα, χωρίς να τους παρέχονται επιπλέον ερεθίσματα (Chapillon et al., 2002). Ο Hebb παρατήρησε ότι τα ζώα που μεγάλωσαν σε εμπλουτισμένο περιβάλλον είχαν αυξημένες ικανότητες για μάθηση σε σχέση με τα ζώα που δεν έζησαν σε αυτές τις συνθήκες

Είναι γνωστό ότι ο εμπλουτισμός του περιβάλλοντος έχει θετική επίδραση στη μνήμη και τη μάθηση. Τα ζώα που έζησαν σε εμπλουτισμένο περιβάλλον έχουν καλύτερες επιδόσεις σε δοκιμασίες χωρικής μνήμης. Όσον αφορά τη μάθηση, φαίνεται ότι βελτιώνεται πιο σταθερά όταν οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται έχουν ένα σχετικά υψηλό επίπεδο αντιξοότητας ή / και πολυπλοκότητας (π.χ. Morris Water Maze). Οι επιπτώσεις στην ικανότητα για μάθηση φαίνεται να διαρκούν εφ' όρου ζωής (Fernandez-Teruel et al., 2002).

Το εμπλουτισμένο περιβάλλον επιδρά ευνοϊκά στην αυθόρμητη συμπεριφορά. Μια συχνή επίδραση είναι μια αύξηση μακράς διάρκειας της συμπεριφοράς εξερεύνησης σε καινούριες καταστάσεις, π.χ. στη δοκιμασία ανοιχτού πεδίου (Widmann et al., 1990) και στη δοκιμασία της επιφάνειας με τις οπές-hole board test (Eschorihuela et al., 1994; Fernandez –Teruel et al., 1992a), που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση των «αγχωδών συμπεριφορών»¹. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες έρευνες που αναφέρουν το αντίθετο (Fernandez-Teruel et al. 2002).

¹ Η δοκιμασία της επιφάνειας με τις οπές χρησιμοποιείται και για τη μέτρηση της μνήμης εργασίας



Η δοκιμασία της επιφάνειας με τις οπές

Επίσης οδηγεί σε πολλές συμπεριφορικές μεταβολές. Οι μεταβολές αυτές συμπεριλαμβάνουν τη μείωση των «αγχωδών» συμπεριφορών στα ποντίκια κατά τις δοκιμασίες που ελέγχουν σύγκρουση τύπου αποφυγής ή προσέγγισης, όπως είναι η δοκιμασία ελεύθερης εξερεύνησης και ο ανυψωμένος λαβύρινθος σε σχήμα +, αλλά όχι σε κάποιες άλλες που είναι πιο ηθολογικά προσανατολισμένες, όπως είναι η έκθεση σε οσμή φυσικού θηρευτή (Eschorihuela et al., 1994; Klein et al., 1994). Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ο εμπλουτισμός του περιβάλλοντος ίσως δρα σε ειδικές περιοχές του εγκεφάλου που ευθύνονται για τις απαντήσεις στο καινούριο ή στη σύγκρουση, δηλαδή στην αμυγδαλή και στον ιππόκαμπο, αλλά όχι στις περιοχές που ευθύνονται για τις απαντήσεις σε φυσικούς θηρευτές, όπως είναι ο βασικός πυρήνας της τελικής ταινίας, οι επικουρικοί οσφρητικοί βολβοί, ο προ των μαστίων πυρήνας του υποθαλάμου (Holmes et al., 2005).

Έχει βρεθεί ότι στελέχη ποντικών που θεωρούνται παθολογικά «αγχώδη» ανταποκρίνονται πολύ καλά στο εμπλουτισμένο περιβάλλον. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για άλλα ποντίκια με ηπιότερες «αγχώδεις» συμπεριφορές. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το εμπλουτισμένο περιβάλλον μειώνει τη φοβική συμπεριφορά (όπως υποδεικνύεται από τη μείωση της αφόδευσης σε δοκιμασίες ανοιχτού πεδίου και από την αύξηση του αριθμού εισόδων στους ανοιχτούς βραχίονες του ανυψωμένου λαβυρίνθου σε σχήμα+). Σε μια μελέτη στην οποία πραγματοποιήθηκε τόσο νεογνικός χειρισμός όσο και εμπλουτισμός του περιβάλλοντος στα ίδια ζώα, η συνδυασμένη παρέμβαση οδήγησε σε σαφή μείωση της αγχώδους συμπεριφοράς στον ανυψωμένο λαβύρινθο σε σχήμα + (Santucci et al 1994).

Ο εμπλουτισμός του περιβάλλοντος προκαλεί πολλές νευροβιολογικές μεταβολές. Η ανατροφή των ζώων σε εμπλουτισμένο περιβάλλον αυξάνει το βάρος του εγκεφάλου. Πιο ειδικά αυξάνει η πυκνότητα των νευρώνων του ιππόκαμπου, ο αριθμός των συνάψεων πληθαίνει ενώ ο αριθμός των δενδριτών των νευρώνων των ζώων αυτών είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τα ζώα που ζουν σε τυπικά περιβάλλοντα (Chapillon et al., 2002).

Επιπλέον ευοδώνει την ανάνηψη μετά από εγκεφαλικό τραυματισμό και βελτιώνει τις εγκεφαλικές λειτουργίες σε περίπτωση γενετικών ελλειμμάτων. Ένα συγκεκριμένο στέλεχος ποντικών, τα μεταλλαγμένα ποντίκια Lurcher, έχουν μαζική εκφύλιση του φλοιού της παρεγκεφαλίδας. Η ανατροφή τους σε εμπλουτισμένο περιβάλλον από τη γέννηση και μετά είχε πολύ καλά αποτελέσματα. Τα ποντίκια αυτά τυπικά εμφανίζουν αταξία, ενώ στο εμπλουτισμένο περιβάλλον τα περισσότερα κινητικά τους προβλήματα διορθώθηκαν (Caston et al., 1999). Αυτά τα ευρήματα αποτελούν ένδειξη ότι ο εμπλουτισμός του περιβάλλοντος οδηγεί σε καλύτερο συντονισμό των κινήσεων (ωστόσο αυτή η υπόθεση δεν έχει τεκμηριωθεί από όλους).

Ο εμπλουτισμός του περιβάλλοντος προστατεύει τους αρουραίους από τα σχετιζόμενα με το γήρας γνωσιακά ελλείμματα που αφορούν τη χωρική μάθηση και τη μνήμη και αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο.

Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η έκθεση στο εμπλουτισμένο περιβάλλον μπορεί να έχει τις θετικές της επιπτώσεις τόσο κατά τη διάρκεια της εκφύλισης του εγκεφάλου όσο και αφού αυτή έχει εγκατασταθεί. Διάφορες θεωρίες έχουν διατυπωθεί σχετικά με τον τρόπο της δράσης, όπως ότι η βελτίωση προκύπτει από διαφορετική νευρωνική οδό από αυτή που έχει παραβλαφθεί ή ότι το φαινόμενο οφείλεται σε νευρογένεση.

Ωστόσο για να επιτευχθεί αυτή η δράση, απαραίτητη προϋπόθεση είναι η δυνατότητα εξερεύνησης του περιβάλλοντος. Αν ηλικιωμένα ποντίκια τοποθετηθούν σε εμπλουτισμένα κλουβιά, δεν έχουν τη δυνατότητα να τα εξερευνήσουν περισσότερο από τα τυπικά κλουβιά. Ως αποτέλεσμα το εμπλουτισμένο περιβάλλον δεν έχει κάποια επίδραση. Ωστόσο αν έχουν ζήσει όλη τους τη ζωή σε εμπλουτισμένα κλουβιά οι επιπτώσεις του γήρατος καθυστερούν να εμφανιστούν (Chapillon et al., 2002).

Η διαβίωση σε εμπλουτισμένο περιβάλλον μπορεί να έχει επανορθωτική δράση στις επιπτώσεις των αντίξωων πρώιμων εμπειριών, όπως η μητρική αποστέρηση και η κακή μητρική φροντίδα. Στα ποντίκια που έχουν εκτεθεί σε μητρική αποστέρηση μετά τη γέννηση, ο εμπλουτισμός του κοινωνικού περιβάλλοντος μετά τον απογαλακτισμό μέσω συμβίωσης με άτομα του ίδιου είδους μειώνει την έκλυση της κορτικοστερόνης ως απάντηση στο stress και τις συμπεριφορικές εκδηλώσεις άγχους (Francis et al., 2002). Τα γνωσιακά ελλείμματα (όπως διαφαίνονται από την επίδοση στον υγρό λαβύρινθο κατά Morris) απογόνων

που έλαβαν κακή μητρική φροντίδα κατά την περίοδο μετά τη γέννηση μπορούν να αντιστραφούν αν χρησιμοποιηθεί το εμπλουτισμένο περιβάλλον μετά τον απογαλακτισμό (Bredy et al., 2003).

Αυτές οι μελέτες όμως δείχνουν ότι η αντιστροφή των αρνητικών πρώιμων επιδράσεων λόγω του εμπλουτισμού του περιβάλλοντος δεν πραγματοποιείται με τους ίδιους νευρωνικούς μηχανισμούς στους οποίους οφείλονται τα αρχικά ελλείμματα. Πιο συγκεκριμένα ο εμπλουτισμός του περιβάλλοντος δεν επηρέασε τα αυξημένα επίπεδα της CRH στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και τα μειωμένα επίπεδα των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο που παρατηρούνται σε αρσενικά ποντίκια που έχουν αποχωριστεί από τη μητέρα τους. Ούτε η πρόσδεση στους NMDA υποδοχείς του ιππόκαμπου επηρεάστηκε στους απογόνους κακών μητέρων από τους χειρισμούς μετά τον απογαλακτισμό. Άρα, οι κοινωνικές εμπειρίες αργότερα στη ζωή μπορούν να αλλάξουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου με εναλλακτικούς, αλλά εξίσου σταθερούς μηχανισμούς (Champagne et al., 2005).

Ανακεφαλαιώνοντας, θα μπορούσαμε να πούμε ότι τόσο ο νεογνικός χειρισμός όσο και ο εμπλουτισμός του περιβάλλοντος:

- Βελτιώνουν τη λειτουργία του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα (μειωμένη CRH, ACTH, κορτικοστερόνη)
- Αυξάνουν τις προσαρμοστικές ικανότητες
- Μειώνουν τις συγκινησιακές αντιδράσεις (φόβος, άγχος)
- Βελτιώνουν τις ικανότητες μνήμης/μάθησης
- Προστατεύουν έναντι της απώλειας των ιπποκάμπιων νευρώνων και της έκπτωσης γνωσιακών ικανοτήτων που συνοδεύουν το γήρας

1.5 Προγεννητικό stress: έκθεση της εγκυμονούσας μητέρας σε stress

Εξαιτίας των δυσκολιών που ενέχει η κλινική έρευνα σε ανθρώπους, οι επιπτώσεις του προγεννητικού stress έχουν μελετηθεί εκτενέστερα στα πειραματόζωα, κυρίως στους αρουραίους. Τα εγκυμονούντα ζώα έχουν εκτεθεί σε διάφορες στρεσογόνες καταστάσεις, με αποτέλεσμα την πρόκληση βιολογικών και συμπεριφορικών μεταβολών τόσο στις μητέρες όσο και στα νεογνά.

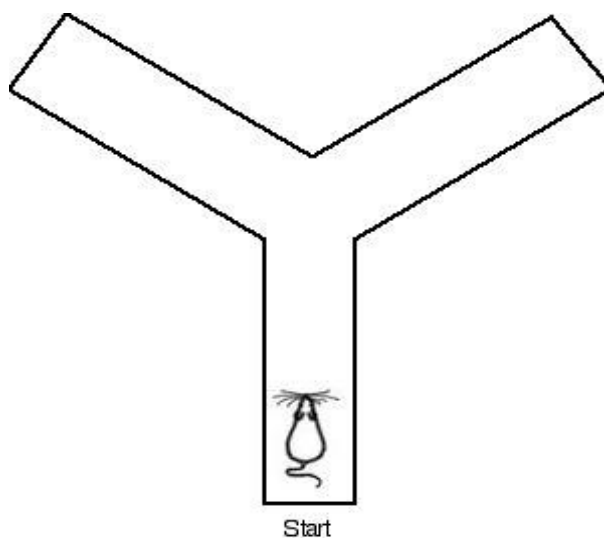
Στις διάφορες μελέτες που έχουν γίνει τα πειραματόζωα υπεβλήθησαν σε ενέσεις φυσιολογικού ορού, φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης, εισπνοές αλκοόλης, ακινητοποίηση, υπερθέρμανση και περιορισμό, αποστέρηση ύπνου, βύθιση σε κρύο νερό, λήψη περιορισμένης ποσότητας τροφής ή επαναλαμβανόμενες ηλεκτρικές εκκενώσεις στην ουρά κ.α. Τα ζώα εκτέθηκαν στον στρεσογόνο παράγοντα είτε για όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είτε για το πρώτο ή το δεύτερο μισό αυτής, ή τουλάχιστον για κάποιες συνεχόμενες ημέρες.

Μετά από αυτούς τους χειρισμούς στην έγκυο μητέρα, εμφανίζονται μεταβολές στα νεογνά τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα στην ενήλικη ζωή. Οι μεταβολές αυτές αποδίδονται στο μητρικό stress κατά την κύηση. Όταν οι μητέρες υποβάλλονται σε stress νωρίς κατά την εγκυμοσύνη, πιστεύεται ότι οι ορμονικές μεταβολές της μητέρας μπορούν να έχουν άμεσες επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου. Είναι γνωστό ότι το stress αυξάνει την έκκριση κορτικοειδών στη μητέρα κι ότι τα κορτικοειδή μπορούν να διέλθουν μέσω του πλακούντα. Όταν αντίθετα υποβληθούν σε stress αργότερα κατά την κύηση, όπου το μεγαλύτερο μέρος της ανάπτυξης του εμβρύου έχει επιτευχθεί, έχει υποστηριχθεί ότι οι επιπτώσεις στο έμβryo προκαλούνται λόγω μεταβολών στην οξυγόνωση του εμβρύου για τις οποίες

ευθύνεται η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η επίδραση που έχει στα αγγεία της μητέρας (Chapillon et al., 2002).

Το προγεννητικό stress μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της θνησιμότητας των νεογνών ή σε ελλιποβαρή νεογνά. Επίσης μπορεί να προκαλέσει στους απογόνους υποξία, αρτηριακή υπόταση, βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία, δυσλειτουργία των επινεφριδίων. Έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Chapillon et al έδειξε ότι το προγεννητικό stress στην αρχή της κύησης έχει σαφή επίδραση στο βάρος του νεογνού. Το stress στο τέλος της κύησης δε φάνηκε να επιδρά σημαντικά στη συγκεκριμένη παράμετρο.

Κάποιες μελέτες έδειξαν ότι προκαλεί συμπεριφορικές αλλαγές, όπως μειωμένη κινητικότητα σε ανοιχτό πεδίο και αύξηση των λανθανουσών περιόδων εισόδου στους ανοιχτούς βραχίονες του υπερυψωμένου λαβύρινθου σε σχήμα +. Έχουν επίσης αναφερθεί τροποποιημένες επιδόσεις και σε άλλες δοκιμασίες (όπως η δοκιμασία ανοιχτού πεδίου, ο λαβύρινθος σε σχήμα Y), με κοινό συμπέρασμα την αύξηση των «αγχωδών» συμπεριφορών και τη μείωση των συμπεριφορών εξερεύνησης (Chapillon et al., 2002).



Ο λαβύρινθος σε σχήμα Y

Ωστόσο υπάρχουν έρευνες που έχουν αναφέρει αντίθετα αποτελέσματα, τα οποία ίσως θα μπορούσαν να αποδοθούν στα διαφορετικά ερευνητικά πρωτόκολλα που εφαρμόστηκαν ή στη διαφορετική ηλικία των απογόνων όταν υπεβλήθησαν στις δοκιμασίες. Π.χ. οι Batuev et al. ανέφεραν μικρότερη κινητικότητα και περισσότερο «άγχος» σε ζώα ηλικίας ενός μηνός σε σχέση με τα ίδια ζώα σε ηλικία τεσσάρων μηνών (Chapillon et al., 2002).

Η διάσταση των αποτελεσμάτων όσον αφορά τη συμπεριφορά εξερεύνησης σε καινούριες καταστάσεις μπορεί να αποδοθεί και σε γενετικούς παράγοντες, παράγοντες που αφορούν το φύλο των πειραματόζων ή περιβαλλοντικούς παράγοντες. Π.χ. έρευνα που έγινε σε δύο στελέχη ποντικών, εκ των οποίων το ένα δείχνει υψηλά και το άλλο χαμηλά επίπεδα γενικής δραστηριότητας, έδειξε ότι οι αρσενικοί απόγονοι μητέρων με χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας που υπέστησαν προγεννητικό stress ήταν πιο δραστήριοι σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, οι αρσενικοί απόγονοι μητέρων με υψηλά επίπεδα δραστηριότητας που υπέστησαν προγεννητικό stress ήταν λιγότερο δραστήριοι. Οι θηλυκοί απόγονοι και των δύο στελεχών ήταν λιγότερο δραστήριοι. Οι περιβαλλοντικές συνθήκες (π.χ. ο φωτισμός) παίζουν ρόλο: η συμπεριφορά εξερεύνησης σε καινούριο περιβάλλον ήταν σημαντικά μειωμένη όταν υπήρχε δυνατός φωτισμός, ενώ ήταν αυξημένη σε χαμηλό φως.

Το προγεννητικό stress επηρεάζει την κοινωνική συμπεριφορά των απογόνων, κυρίως αυξάνοντας τις φοβικές και τις αμυντικές συμπεριφορές. Οι Takahashi et al ανέφεραν ότι αρουραίοι που γεννήθηκαν από μητέρες που υπεβλήθησαν σε stress άργησαν περισσότερο να εμφανίσουν το κοινωνικό παιχνίδι σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά από τη στιγμή που το εμφάνισαν δεν διέφεραν στη συχνότητα κοινωνικού παιχνιδιού σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Έρευνες έχουν δείξει ότι το προγεννητικό stress τρεις φορές την ημέρα σε όλη τη διάρκεια της κύησης ή κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης περιόδου, προκαλεί αύξηση των επιπέδων της ACTH και της κορτιζόλης της μητέρας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτό συνεπάγεται μεταβολές (μείωση) στον αριθμό των υποδοχέων κορτικοειδών στον υποθάλαμο.

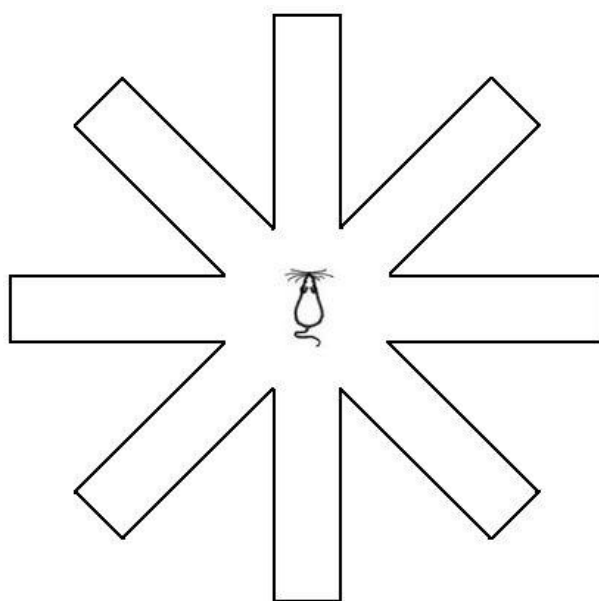
Είναι πιθανό ότι το προγεννητικό stress επιδρά στα συστήματα των νευροδιαβιβαστών του απογόνου, καθώς μειώνει τόσο τα επίπεδα όσο και το ρυθμό μεταβολισμού της σεροτονίνης, της ντοπαμίνης και της νοραδρεναλίνης στον εγκέφαλο του ενήλικου. Προκαλεί μόνιμη αύξηση της έκκρισης ακετυλοχολίνης στον ιππόκαμπο ως απάντηση στο stress ή μετά από έγχυση CRH. Επίσης, ο αριθμός των συνάψεων στον ιππόκαμπο είναι μειωμένος, γεγονός που εξαρτάται από τη σεροτονίνη και άλλους νευροδιαβιβαστές (Welberg et al., 2001).

Το προγεννητικό stress επηρεάζει τη μνήμη και την ικανότητα μάθησης του απογόνου. Έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Chapillon et al έδειξε ότι το προγεννητικό stress στην αρχή της κύησης έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στη χωρική μνήμη όπως αυτή μετρήθηκε στο λαβύρινθο σε σχήμα T, ενώ δεν επηρέασε τις επιδόσεις στον υδάτινο λαβύρινθο κατά Morris όπου απαιτείται η κατασκευή ενός πολυπλοκότερου γνωστικού χάρτη (Chapillon et al., 2002).

Ωστόσο, άλλες μελέτες έδειξαν σαφή επίδραση στις επιδόσεις στον υδάτινο λαβύρινθο, που είναι ενδεχομένως το αναμενόμενο αφού η επίδοση στη συγκεκριμένη δοκιμασία εξαρτάται από τη λειτουργία του ιππόκαμπου. Ίσως η διάσταση απόψεων να οφείλεται στις συνθήκες πραγματοποίησης του πειράματος. Συγκεκριμένα, προτάθηκε ότι η έκκριση κορτικοειδών κατά τη φάση μάθησης μπορεί να επηρεάσει την ανάκληση (μνήμη), μιας και μόνο η εκπαίδευση σε αντίξοες

συνθήκες (κρύο νερό) κατέδειξε διαφορές μεταξύ της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου.

Επιπλέον, ηλικιωμένοι αρουραίοι, εκτεθειμένοι σε stress κατά την ενδομήτριο ζωή είχαν χειρότερες επιδόσεις στον ακτινωτό λαβύρινθο (ο οποίος μετρά μνήμη εργασίας) και εμφάνισαν μνημονικά ελλείμματα στο λαβύρινθο σε σχήμα Y πολύ νωρίτερα κατά τη μέση ηλικία (δεκαπέντε μήνες) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Welberg et al., 2001)



Ο ακτινωτός λαβύρινθος

Σε δοκιμασίες εξαρτημένης αποφυγής, τα πειραματόζωα έδειξαν μειωμένους χρόνους αντίδρασης και περισσότερες συμπεριφορές αποφυγής σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Όταν εξετάστηκε η ικανότητα μάθησης διάκρισης της φωτεινότητας σε λαβύρινθο, οι απόγονοι μητέρων που υπεβλήθησαν σε stress μάθαιναν με πιο αργούς ρυθμούς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Chapillon et al., 2002).

Έρευνες έδειξαν ότι το προγεννητικό stress μπορεί να μειώσει τη συχνότητα των καλών μητρικών συμπεριφορών σε μητέρες που είχαν χαρακτηριστεί ως «καλές»

με τα πρώτα τους νεογνά. Ωστόσο δεν είχε επίδραση στη συμπεριφορά των «κακών» μητέρων. Στην ενήλικο ζωή οι απόγονοι των «καλών» μητέρων που υπέστησαν προγεννητικό stress δεν διέφεραν από τους απογόνους των «κακών» μητέρων όσον αφορά τις συμπεριφορικές απαντήσεις στο stress και την ενεργοποίηση του υποθαλαμιο-υποφυσιακού άξονα. Ένα εύλογο ερώτημα είναι αν αυτά τα ευρήματα οφείλονται στη μητρική συμπεριφορά ή στην απευθείας επίδραση του stress στον απόγονο κατά την ενδομήτριο ζωή. Η μελέτη των απογόνων της τρίτης γέννας καλών μητέρων που υπέστησαν stress κατά τη δεύτερη κύηση, έδειξαν ότι και αυτοί ήταν συγκρίσιμοι με τους απογόνους των «κακών» μητέρων, γεγονός που υποδεικνύει ότι ευθύνεται η μητρική συμπεριφορά (Cameron et al., 2005).

Τέλος, φαίνεται ότι οι επιπτώσεις του προγεννητικού stress μπορούν να μειωθούν όταν τα ζώα ανατραφούν σε εμπλουτισμένο περιβάλλον. Νεαροί αρουραίοι που γεννήθηκαν από μητέρες που υπεβλήθησαν σε προγεννητικό stress (τη 19^η μέρα της κύησης) ήταν πιο «αγχωμένοι» στον υπερυψωμένο λαβύρινθο σε σχήμα + σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο η ανατροφή στο εμπλουτισμένο περιβάλλον μετρίασε τα επίπεδα «άγχους», τα οποία έφτασαν τα επίπεδα «άγχους» ζώων που είχαν γεννηθεί από μητέρες που δεν υπεβλήθησαν σε προγεννητικό stress και μετά τον απογαλακτισμό ζούσαν σε τυπικό περιβάλλον (Chapillon et al., 2002).

Φαίνεται ότι και ο νεογνικός χειρισμός μπορεί να αναστρέψει τις επιπτώσεις του προγεννητικού stress τουλάχιστον σε κάποιο βαθμό (Welberg et al., 2001).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Η επίδραση των πρώιμων εμπειριών της ζωής στην ανάπτυξη:

ευρήματα από πειράματα σε πρωτεύοντα (εκτός του ανθρώπου)

Η επίδραση του πρώιμου περιβάλλοντος έχει μελετηθεί στους πιθήκους, αν και σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τα τρωκτικά. Κάποια από τα πειραματικά μοντέλα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι:

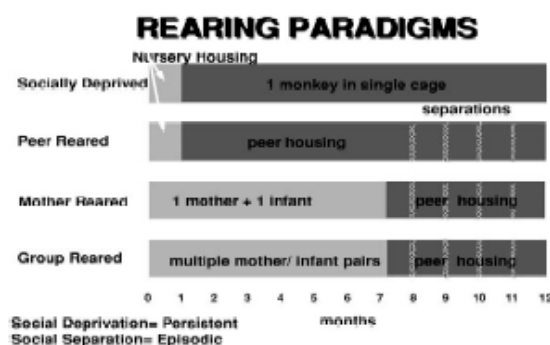
2.1 Η αποστέρηση: περιλαμβάνει βραχυπρόθεσμο αποχωρισμό από τη μητέρα και από τα άτομα του ίδιου είδους).

2.2 Η απομόνωση: περιλαμβάνει ανατροφή σε συνθήκες πλήρους απομόνωσης από τη μητέρα και από τα άτομα του ίδιου είδους

2.3 Η μητρική φροντίδα

2.4 Η ανατροφή σε εμπλουτισμένο περιβάλλον

2.5 Η έκθεση της εγκυμονούσας μητέρας σε stress



Οι πειραματικές συνθήκες ανατροφής των πιθήκων. Οι όροι “social deprivation” και “social separation” έχουν μεταφραστεί ως «απομόνωση» και «αποστέρηση», αντίστοιχα. Ο όρος «απομόνωση» αναφέρεται σε επίμονο μακροπρόθεσμο αποχωρισμό από τη μητέρα και τα άτομα του ίδιου είδους, ενώ ο όρος «αποστέρηση» σε βραχυπρόθεσμο επεισοδικό αποχωρισμό από τη μητέρα και τα άτομα του ίδιου είδους

2.1 Αποστέρηση

Οι αντιδράσεις των βρεφών μετά την απομάκρυνση της μητέρας τους ακολουθούν δύο στάδια:

1. το στάδιο της διαμαρτυρίας ή του αποχωρισμού
2. το στάδιο της απελπισίας ή της κατάθλιψης

Κατά το πρώτο στάδιο, το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερδραστηριότητα, υπάρχει εκσεσημασμένη αύξηση της κινητικότητας και της παραγωγής κραυγών. Αυτό το στάδιο διαρκεί 24-48 ώρες. Το δεύτερο στάδιο χαρακτηρίζεται από μείωση των επιπέδων δραστηριότητας και αύξηση παθολογικών συμπεριφορών που κατευθύνονται προς τον εαυτό, όπως το «κουλούριασμα» (huddling). Επίσης, μειώνεται η πρόσληψη τροφής και νερού, αλλά ακόμα και αν το ζώο προσλαμβάνει νερό και τροφή, μπορεί να πεθάνει κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου.

Η αντίδραση μετά την απομάκρυνση από τους συνομηλίκους είναι παρόμοια με αυτή που ακολουθεί την απομάκρυνση από τη μητέρα. Παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν αυτή την αντίδραση, είναι η ηλικία του ζώου, οι συνθήκες διαβίωσης πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τον αποχωρισμό, η χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών κλπ. Τα επίπεδα νοραδρεναλίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό αποτελούν προβλεπτικό δείκτη των αντιδράσεων μετά τον αποχωρισμό (υψηλά επίπεδα σχετίζονται με περισσότερες παθολογικές, κατευθυνόμενες προς τον εαυτό συμπεριφορές, όπως το «κουλούριασμα» του ζώου) (Gilmer et al., 2003).

Ο Hinde (1966) ανέφερε ότι η βραχυπρόθεσμη αποστέρηση της μητέρας νωρίς κατά την ανάπτυξη έχει μακροπρόθεσμες συνέπειες στους πιθήκους Rhesus δύο ή τρία χρόνια αργότερα ακόμα κι αν δεν έχουν μεσολαβήσει άλλοι ενδιάμεσοι

αποχωρισμοί. Στη μελέτη του σύγκρινε πιθήκους χωρίς ιστορικό πρώιμης αποστέρησης με πιθήκους που είχαν υποστεί μητρική αποστέρηση διάρκειας έξι ημερών, μία ή δύο φορές, σε ηλικία 30-32 εβδομάδων. Κάποια χρόνια αργότερα, οι πίθηκοι που βίωσαν πρώιμη μητρική αποστέρηση πλησίαζαν δυσκολότερα άγνωστα αντικείμενα και επεδείκνυν μειωμένες εξερευνητικές συμπεριφορές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Gilmer et al., 2003).

Ο Young (1973) ανέφερε ότι οι πρώιμοι αποχωρισμοί προδιάθεταν τους πιθήκους να εμφανίσουν εντονότερες αντιδράσεις στους αποχωρισμούς αργότερα στη ζωή, σε σχέση με πιθήκους που δεν είχαν υποστεί πρώιμους αποχωρισμούς (Gilmer et al., 2003).

Ωστόσο, έρευνες του Lyons συνιστούν ότι ενδεχομένως οι βραχυπρόθεσμοι (της τάξης των πέντε ωρών) διαλείποντες αποχωρισμοί από τη μητέρα οδηγούν αργότερα στη ζωή σε λιγότερες αγχώδεις συμπεριφορές και ευοδώνουν την προς τα κάτω ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Lyons et al., 2003).

Στα πειράματα των Lyons, Schatzberg πίθηκοι (squirrel monkeys) ηλικίας δέκα μηνών, χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες:

1. Ομάδα μειωμένης ανάγκης αναζήτησης τροφής με σύντομους διαλείποντες αποχωρισμούς από τη μητέρα. Σε αυτήν την ομάδα εξασφαλίστηκε η πρόσβαση σε άφθονη ποσότητα φαγητού. Πραγματοποιήθηκαν πέντε αποχωρισμοί, διάρκειας πέντε ωρών ο καθένας (απομακρυνόταν ένα νεογνό τη φορά, κάθε δεύτερη βδομάδα, από τη 13^η ως την 21^η βδομάδα μετά τη γέννηση)
2. Ομάδα μειωμένης ανάγκης αναζήτησης τροφής χωρίς αποχωρισμούς από τη μητέρα

3. Ομάδα αυξημένης ανάγκης αναζήτησης τροφής χωρίς αποχωρισμούς από τη μητέρα. Σε αυτή την ομάδα η ανάγκη διαρκούς αναζήτησης τροφής μείωνε τη διαθεσιμότητα της μητέρας προς το μικρό της. Οι μητέρες αυτής της ομάδας περνούσαν 60% περισσότερο χρόνο αναζητώντας τροφή και σταματούσαν να κουβαλούν τα μικρά τους νωρίτερα. Τα μικρά τους είχαν αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης κατά τη διάρκεια της πειραματικής συνθήκης.



Μητέρα με το μωρό της

Οι πίθηκοι έζησαν σε αυτές τις συνθήκες έως την ηλικία των 21 εβδομάδων. Τέσσερα χρόνια αργότερα μετρήθηκε με MRI το μέγεθος του ιππόκαμπου και των προμετωπιαίων λοβών των ζώων. Επίσης συμμετείχαν σε δοκιμασίες ελέγχου της βραχυπρόθεσμης μνήμης, της μάθησης που σχετίζεται με ανταμοιβή και της ικανότητας αναστολής μιας μαθημένης συμπεριφορικής απάντησης (δηλαδή σε δοκιμασίες που εξαρτώνται από τη λειτουργία του ιππόκαμπου και του προμετωπιαίου λοβού).

Οι πίθηκοι έπρεπε να διαλέξουν ένα από δύο αδιαφανή δοχεία (έστω Α και Β) μέσα στα οποία βρισκόταν τροφή. Τα ζώα συμμετείχαν στη δοκιμασία καθημερινά για ένα διάστημα 18 ημερών. Η δοκιμασία περιλάμβανε τέσσερα στάδια, των πέντε προσπαθειών το καθένα. Στα πρώτα δύο στάδια της δοκιμασίας η τροφή βρισκόταν στο δοχείο Α ενώ στα επόμενα δύο στάδια στο δοχείο Β. Για να βρίσκουν την τροφή έπρεπε να αναστείλλουν την απάντηση που είχε ανταμοιφθεί προηγουμένως, δηλαδή να μην ψάχνουν στο δοχείο Α αλλά στο Β. Αναστροφές των δύο δοχείων στο χώρο συνέβαιναν καθημερινά.

Τα ζώα που έζησαν στην ομάδα μειωμένης αναζήτησης τροφής με σύντομους διαλείποντες αποχωρισμούς από τη μητέρα επέλεξαν συχνότερα τη θέση της αρχικής ανταμοιβής, σε σχέση με τα ζώα που έζησαν στην ομάδα αυξημένης αναζήτησης χωρίς αποχωρισμούς από τη μητέρα. Οι πίθηκοι που λειτουργούσαν συχνότερα με βάση την αρχική ανταμοιβή είχαν μεγαλύτερο δεξιό κοιλιακό μέσο προμετωπιαίο φλοιό, χωρίς να έχουν μεγαλύτερο ιππόκαμπο και ραχιαίο μέσο προμετωπιαίο φλοιό σε οποιοδήποτε από τα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου. Μια προηγούμενη μελέτη των ίδιων ερευνητών έδειξε ότι ο δεξιός κοιλιακός μέσος προμετωπιαίος φλοιός ήταν κατά 8-14% μεγαλύτερος σε πιθήκους που υπέστησαν σύντομους διαλείποντες αποχωρισμούς σε σχέση με εκείνους που ανατράφηκαν σε συνθήκες αυξημένης αναζήτησης τροφής.

Οι κογχομετωπιαίες περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού παίζουν ρόλο στην προσοχή, στη μνήμη εργασίας, τον προγραμματισμό και τις εκτελεστικές λειτουργίες στα πρωτεύοντα. Οι μέσες κοιλιακές περιοχές έχουν συσχετιστεί με την στοχοκατευθυνόμενη συμπεριφορά που κατευθύνεται από τη γνώση για τα πιθανά αποτελέσματα των πράξεων.

Με βάση τα παραπάνω, οι ερευνητές συμπέραναν ότι η διαθεσιμότητα της μητέρας στα πρώιμα στάδια της ζωής του απογόνου, μπορεί να επιδράσει τόσο στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (συγκεκριμένα στον προμετωπιαίο φλοιό) όσο και στη μνήμη που σχετίζεται με την ανταμοιβή.

Επιπλέον, οι δεξιές μετωπιαίες περιοχές παίζουν ρόλο στις αρνητικές συγκινήσεις, την κοινωνική απόσυρση, την ευαισθησία σε στρεσογόνες καταστάσεις, παρέχοντας ενδεχομένως μια πιθανή εξήγηση για τη μείωση των «αγχωδών» συμπεριφορών αργότερα στη ζωή που παρατήρησε ο Lyons στους πιθήκους που υπέστησαν πρώιμους βραχυπρόθεσμους (της τάξης των πέντε ωρών) διαλείποντες αποχωρισμούς (Lyons et al., 2003)

Στα πειράματα του Rosenblum (1984) οι πίθηκοι εκτέθηκαν σε τρεις καταστάσεις:

1. κατάσταση μειωμένης αναζήτησης τροφής, όπου παρεχόταν άπλετη τροφή στις μητέρες και στα μικρά τους (κατάσταση ελέγχου)
2. κατάσταση αυξημένης αναζήτησης, όπου οι μητέρες έπρεπε διαρκώς να αναζητούν την τροφή
3. κατάσταση κυμαινόμενης αναζήτησης, όπου οι μητέρες άλλοτε έπρεπε να αναζητούν την τροφή και άλλες όχι.

Οι καταστάσεις αυξημένης και κυμαινόμενης αναζήτησης μείωναν τη διαθεσιμότητα της μητέρας προς το μικρό της. Τις μεγαλύτερες επιπτώσεις στους απογόνους είχε η κατάσταση κυμαινόμενης αναζήτησης, η οποία ήταν και η μόνη ασταθής κατάσταση. Οι μητέρες που εκτέθηκαν σε αυτή την κατάσταση βίωναν περισσότερο stress, κάτι που είχε αντίκτυπο στη φροντίδα που παρείχαν στα μικρά

τους. Οι απόγονοι των μητέρων αυτών είχαν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη συμπεριφορά αργότερα στη ζωή τους, καταθλιπτικά επεισόδια, αυξημένη ντροπαλότητα και μειωμένες συμπεριφορές εξερεύνησης.

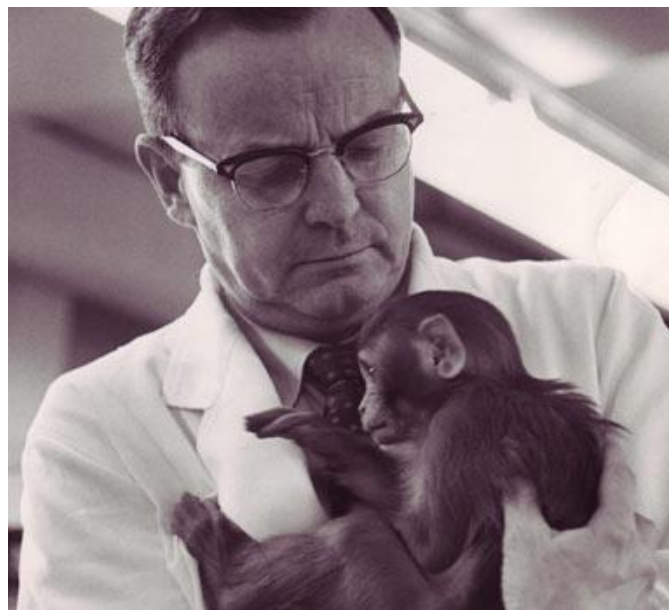
2.2 Απομόνωση

Η ανατροφή των πιθήκων σε συνθήκες απομόνωσης έχει μακροπρόθεσμες επιπτώσεις σε πολλούς τομείς. Σύμφωνα με κάποιους ερευνητές, η οργάνωση των γνωσιακών και συγκινησιακών συστημάτων που ρυθμίζουν την κοινωνική συμπεριφορά σε πιθήκους Rhesus εξαρτάται από τις πρώιμες εμπειρίες της ζωής και συγκεκριμένα από τον αρχικό δεσμό του νεογέννητου ζώου με τη μητέρα του. Αν διαταραχθεί αυτός ο δεσμός υπάρχουν επιπτώσεις στη συμπεριφορά του ζώου και σε βασικές γνωσιακές διεργασίες (Gilmer et al., 2003).

Οι μελέτες του Harlow (1958, 1965, 1971) έδειξαν ότι η φύση της απομόνωσης, η διάρκειά της, η ηλικία έναρξης και η δυνατότητα διαβίωσης σε εμπλουτισμένο περιβάλλον είναι σημαντικοί παράγοντες που καθορίζουν την επίδραση που θα έχει. Οι νεογέννητοι πίθηκοι Rhesus που ανατράφηκαν σε συνθήκες απόλυτης κοινωνικής απομόνωσης (τόσο από τη μητέρα όσο και από τους συνομιλήκους) για τους πρώτους τρεις μήνες ζωής αρνούνταν να προσλάβουν τροφή και μερικοί οδηγήθηκαν στο θάνατο.

Οι πίθηκοι που έζησαν σε συνθήκες απομόνωσης για τους πρώτους έξι μήνες ζωής ανέπτυξαν παθολογικές συμπεριφορές ως ενήλικες. Εκδήλωναν πολλές αυτιστικού τύπου συμπεριφορές (στερεότυπες κινήσεις, συμπεριφορές αυτοτραυματισμού κλπ). Δεν μπορούσαν να έχουν κοινωνικές επαφές με άτομα του ίδιου είδους, είχαν υψηλά επίπεδα επιθετικών και «αγχωδών» συμπεριφορών. Αυτές οι συμπεριφορές ήταν σημαντικά σοβαρότερες όταν η κοινωνική απομόνωση διαρκούσε για τον πρώτο χρόνο ζωής. Οι πίθηκοι αυτοί δεν εμφάνιζαν καμία συμπεριφορά παιχνιδιού ή εξερεύνησης του περιβάλλοντος, ενώ κάθε κοινωνική αλληλεπίδραση οδηγούσε σε εκσεσημασμένο «άγχος».

Όμως, οι πίθηκοι που μεγάλωσαν σε περιβάλλον απομόνωσης είχαν παρόμοιες επιδόσεις με τους πιθήκους που έζησαν σε εμπλουτισμένο περιβάλλον σε δοκιμασίες που εξετάζουν λιγότερο σύνθετες νοητικές διεργασίες, όπως είναι οι δοκιμασίες διάκρισης, οι δοκιμασίες καθυστερημένης απόκρισης, κάποιες δοκιμασίες μάθησης. Ωστόσο, οι πίθηκοι που μεγάλωσαν σε εμπλουτισμένο περιβάλλον είχαν καλύτερες επιδόσεις σε πιο σύνθετες δοκιμασίες που αφορούν εκτελεστικές λειτουργίες.



Ο Harry Harlow κρατώντας έναν πίθηκο Rhesus

Έχει διαπιστωθεί ότι απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος προσαρμογής των κοινωνικά αποστερημένων πειραματόζων σε όλες τις δοκιμασίες και γενικά σε καινοφανή ερεθίσματα. Οι κοινωνικά απομονωμένοι πίθηκοι κάνουν περισσότερα λάθη στη δοκιμασία διάκρισης άγνωστων-παράξενων αντικειμένων, δείχνουν περισσότερη επιμονή σε δοκιμασίες που δε συμπεριλαμβάνουν ανταμοιβή και δεν έχουν την ικανότητα να αγνοήσουν άσχετα ή περιττά ερεθίσματα (Gilmer et al., 2003).

Τα πειράματα του Beauchamp σε πίθηκους Rhesus έδειξαν ότι η κοινωνική απομόνωση έχει επιπτώσεις στην ικανότητα συσχέτισης δύο ερεθισμάτων σε δοκιμασίες μάθησης. Στην πρώτη φάση του πειράματος ένα ερέθισμα (ήχος) συνδέθηκε με ένα ανεξάρτητο ερέθισμα (αντίδραση ξαφνιάσματος). Σε δεύτερη φάση δύο ερεθίσματα (ήχος-φως) συνδέθηκαν με το ανεξάρτητο ερέθισμα (αντίδραση ξαφνιάσματος). Στην τρίτη φάση εκτέθηκαν μόνο στο ένα ερέθισμα (φως) για να εξεταστεί η ικανότητα αναστολής της αντίδρασης (blocking). Διαπιστώθηκε ότι οι ενήλικοι πίθηκοι που μεγάλωσαν σε συνθήκες απομόνωσης ανέπτυξαν συσχέτιση για το περιττό ερέθισμα, ενώ πίθηκοι που ανατράφηκαν σε κοινωνικό περιβάλλον ανέστειλαν τη συσχέτιση αυτού του ερεθίσματος (Beauchamp et al., 1991).

Άλλη μελέτη του ίδιου ερευνητή έχει δείξει ότι η ανατροφή σε συνθήκες απομόνωσης οδηγεί σε άτυπες γνωσιακές διεργασίες αργότερα στη ζωή. Συγκεκριμένα τα ζώα εκτέθηκαν σε δύο ερεθίσματα Α και Β τα οποία συνδέθηκαν μεταξύ τους (π.χ. ήχος και φως που εμφανίζονταν μαζί). Στη δεύτερη φάση το δεύτερο ερέθισμα παρουσιάστηκε έτσι ώστε να προκληθεί μια αντίδραση ξαφνιάσματος. Στην τρίτη φάση παρουσιάστηκε το πρώτο ερέθισμα και μετρήθηκε η πιθανότητα να προκληθεί αντίδραση ξαφνιάσματος, για να αξιολογηθεί η σύνδεση μεταξύ των δύο ερεθισμάτων που είχε σχηματιστεί στην πρώτη φάση. Αντί να επιδείξουν έλλειμμα, τα ζώα που είχαν υποστεί αποστέρηση είχαν αυξημένες αντιδράσεις στην τρίτη φάση (Beauchamp et al., 1988).

Ο Sanchez (1998) εξέτασε με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου πιθήκους που είχαν μεγαλώσει σε περιβάλλον απομόνωσης από την ηλικία των δύο μηνών και μετά και τους συνέκρινε με πιθήκους που μεγάλωσαν σε κοινωνικό περιβάλλον. Διαπίστωσε ότι τα ζώα που ζούσαν σε συνθήκες απομόνωσης εμφάνιζαν αλλοιώσεις στον προμετωπιαίο και το βρεγματικό φλοιό (μείωση της λευκής ουσίας) και στο

μεσολόβιο (μείωση του μεγέθους), αν και το συνολικό μέγεθος του εγκεφάλου δεν διέφερε στις δύο κατηγορίες ζώων. Από τις συμπεριφορικές δοκιμασίες διαπιστώθηκε ότι αυτοί οι πίθηκοι εμφάνιζαν ελλείμματα στις λειτουργίες του προμετωπιαίου φλοιού.

Τέλος, φαίνεται ότι η απομόνωση επηρεάζει την απάντηση του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα στο stress με κύριο χαρακτηριστικό τη μείωση των βασικών επιπέδων ACTH κατά τους πρώτους έξι μήνες ζωής. Η έκκριση ACTH ή κορτιζόλης μετά από στρεσογόνο ερέθισμα είναι μειωμένη σε αντίθεση με την αύξηση που παρατηρείται σε πιθήκους που έχουν ανατραφεί από τη μητέρα τους. Τα βασικά επίπεδα κορτιζόλης είναι αυξημένα, ενώ τα βασικά επίπεδα αυξητικής ορμόνης είναι χαμηλά. Έχουν βρεθεί επίσης νευροανατομικές αλλοιώσεις στα βασικά γάγγλια και στον υπόκαμπο (Gilmer et al., 2003).

2.3 Μητρική φροντίδα

Τα πειράματα του Harlow (1958, 1965, 1971) και των συνεργατών του έδειξαν πόσο σπουδαίο ρόλο παίζει η μητρική αγκαλιά στην ανάπτυξη του βρέφους. Στα πειράματα αυτά, νεογέννητα πιθηκάκια τοποθετήθηκαν σε κλουβιά με δύο ειδών μητέρες, μια συρμάτινη, στην οποία είχε τοποθετηθεί ένα μπουκάλι με γάλα απ' το οποίο ταιζόταν το πιθηκάκι και μια υφασμάτινη, από την οποία το πιθηκάκι δεν μπορούσε να τραφεί. Διαιστώθηκε ότι τα πιθηκάκια περνούσαν όλο τους τον ελεύθερο χρόνο στην υφασμάτινη μητέρα και πήγαιναν στη συρμάτινη μόνο όταν πεινούσαν. Ωστόσο φαίνεται ότι η μητέρα παρέχει πολύ περισσότερα στο βρέφος από τη ζεστασιά της αγκαλιάς της: μόνο δύο πιθηκάκια ανέπτυξαν κοινωνικές συμπεριφορές μεγαλώνοντας (δηλαδή πλησίαζαν τα άλλα πιθηκάκια, έπαιζαν μαζί τους και απομακρύνονταν σε περίπτωση κινδύνου). Ο Harlow συμπέρανε ότι ο δεσμός μητέρας και βρέφους είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη φυσιολογική κοινωνική του ανάπτυξη (Harlow, 1958).



Figure 4. Wire and cloth mother surrogates.

Η συρμάτινη και η υφασμάτινη μητέρα

Και άλλες έρευνες που έχουν γίνει συνιστούν ότι η μητρική φροντίδα επιδρά στην κοινωνική και συγκινησιακή ανάπτυξη του απογόνου. Μελέτες νεαρών μακάκων (bonnet and pigtail macaques) που μεγάλωσαν μαζί με τη μητέρα τους, έδειξαν ότι οι νεαροί απόγονοι μητέρων που άγγιζαν και αγκάλιαζαν συχνότερα τα μικρά τους επεδείκνυαν εντονότερες εξερευνητικές συμπεριφορές και είχαν περισσότερες κοινωνικές επαφές με τους ομοίους τους (Champagne et al., 2005).

2.4 Ανατροφή σε εμπλουτισμένο περιβάλλον

Το εμπλουτισμένο περιβάλλον είναι ένας από τους τρόπους που παραδοσιακά έχουν χρησιμοποιηθεί για να βελτιωθεί η διαβίωση ζώων που ζουν σε αιχμαλωσία.

Στην έρευνα των Schneider et al., εικοσιτρία βρέφη έζησαν είτε σε τυπικά είτε σε εμπλουτισμένα περιβάλλοντα. Κατόπιν εξετάστηκαν στον 1^ο και στον 8^ο μήνα της ζωής για να αξιολογηθούν οι κινητικές τους δεξιότητες, η ικανότητα επίλυσης προβλημάτων, και οι συμπεριφορές φόβου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα ζώα που επεδείκνυαν λίγες φοβικές συμπεριφορές κατά την αρχική αξιολόγηση και που ζούσαν στο εμπλουτισμένο περιβάλλον είχαν καλύτερες επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης των κινητικών δεξιοτήτων και της ικανότητας επίλυσης προβλημάτων. Αντίθετα, τα ζώα που επεδείκνυαν πολλές φοβικές συμπεριφορές και ζούσαν σε τυπικό περιβάλλον είχαν χειρότερες επιδόσεις στις ίδιες δοκιμασίες.

Τα πιο φοβισμένα ζώα που μεγάλωσαν σε εμπλουτισμένο περιβάλλον και τα λιγότερο φοβισμένα που μεγάλωσαν σε τυπικό περιβάλλον είχαν επιδόσεις κοντά στο μέσο όρο. Από τα αποτελέσματα διαφαίνεται ότι οι κινητικές δεξιότητες και η ικανότητα επίλυσης προβλημάτων προέκυπταν ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του περιβάλλοντος που ζούσε το ζώο με τα συμπεριφορικά χαρακτηριστικά του (Schneider et al., 1991).

2.5 Έκθεση της εγκυμονούσας μητέρας σε stress (προγεννητικό stress)

Ένα ακόμη πειραματικό μοντέλο που έχει μελετηθεί σε πιθήκους είναι η έκθεση της μητέρας σε stress κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σύμφωνα με τους Shneider et al. οι απόγονοι μητέρων (του γένους Macaca) που εκτέθηκαν σε ήπιο stress (θόρυβος) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν μικρότερο βάρος κατά τη γέννηση. Επηρεάστηκε η σωματική και η κινητική τους ανάπτυξη. Επίσης μπορούσαν να διατηρήσουν την προσοχή τους σε κάτι για μικρότερο χρονικό διάστημα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Schneider et al., 1992a). Όταν οι απόγονοι αυτοί εξετάστηκαν σε ηλικία έξι μηνών σε ένα καινούριο περιβάλλον εμφάνισαν μειωμένες εξερευνητικές συμπεριφορές (Schneider et al., 1992b). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε πιθήκους pigtail (Buitelaar et al., 2003).

Ο Shneider (1992a) διαπίστωσε επίσης ότι υπήρξε καθυστέρηση στην απόκτηση της έννοιας της μονιμότητας του αντικειμένου στις δοκιμασίες του Piaget . Η έννοια της μονιμότητας του αντικειμένου αναφέρεται στην ικανότητα του βρέφους να κατανοήσει ότι το αντικείμενο είναι κάτι σταθερό και μόνιμο και όχι κάτι παροδικό που εξαφανίζεται όταν δεν βρίσκεται στο οπτικό του πεδίο. Η μονιμότητα του αντικειμένου αποκτάται σταδιακά κατά την ανάπτυξη του βρέφους.

Ο Shneider (1999) έδειξε ότι αυτά τα αποτελέσματα είναι πιο έκδηλα όταν το stress εφαρμοστεί στην αρχή της εγκυμοσύνης, αν και μπορούν να εμφανιστούν και μετά από stress αργότερα κατά την κύηση. Για να διαπιστώσει σε ποια περίοδο της κύησης η έκθεση σε stress έχει τις μεγαλύτερες επιπτώσεις σε πιθήκους Rhesus, σύγκρινε τις επιπτώσεις του απρόβλεπτου stress (θόρυβος) στην αρχή της κύησης, με το stress στη μέση και προς το τέλος της κύησης και με την ομάδα ελέγχου που δεν εκτέθηκε σε stress. Το stress στην αρχή της κύησης συσχετίστηκε με χαμηλότερο

βάρος γέννησης σε σχέση με τις άλλες δύο καταστάσεις, με περισσότερα κινητικά ελλείμματα και μειωμένα επίπεδα δραστηριότητας σε σχέση με το stress στο μέσο ή στο τέλος της κύησης (Buitelaar et al., 2003).

Ο ίδιος ερευνητής επιχείρησε να επιβεβαιώσει αυτά τα ευρήματα και σε πιθήκους squirrel, οι οποίοι όμως υπέστησαν κοινωνικό προγεννητικό stress, δηλαδή αλλαγή στις συνθήκες διαβίωσης και συγχρωτισμό με άγνωστα άτομα του ίδιου είδους. Παράλληλα σύγκρινε το χρόνιο stress (σε όλη τη διάρκεια της κύησης) με το stress στο οποίο εκτέθηκαν τα ζώα μόνο κατά το μέσο της κύησης. Οι απόγονοι που εκτέθηκαν σε χρόνιο προγεννητικό stress είχαν καθυστερημένη κινητική ανάπτυξη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η κινητική ανάπτυξη αυτών που εκτέθηκαν σε stress στο μέσο της κύησης ήταν βελτιωμένη σε σχέση με την ομάδα που εκτέθηκε στο χρόνιο stress αλλά χειρότερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης το χρόνιο stress επηρέασε λειτουργίες όπως η προσοχή και η ικανότητα προσανατολισμού (Schneider et al., 1993).

Όταν οι πίθηκοι συμμετείχαν σε ηλικία 18,5 μηνών σε μια δοκιμασία που εξέταζε το άγχος αποχωρισμού, οι πίθηκοι που είχαν εκτεθεί σε προγεννητικό stress δεν διέφεραν από την ομάδα ελέγχου στις συμπεριφορές εξερεύνησης ή στην κινητικότητα. Ωστόσο διέφεραν στις κοινωνικές τους συμπεριφορές (Clarck et al., 1993).

Στα πρωτεύοντα παρόμοιες επιπτώσεις με αυτές ενός ήπιου στρεσογόνου παράγοντα κατά τη διάρκεια της κύησης προκαλούνται από την έκθεση κατά την ενδομήτριο ζωή σε φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη για μια περίοδο δύο εβδομάδων (Schneider et al., 1992c).

Στους πιθήκους Rhesus, απογόνους μητέρων που υπέστησαν stress κατά την εγκυμοσύνη, έχει βρεθεί ότι μετά από έκθεση σε στρεσογόνο παράγοντα αυξάνουν

κυρίως τα επίπεδα ACTH παρά κορτιζόλης. Φαίνεται ότι υπάρχουν μεταβολές στη ρύθμιση της λειτουργίας του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα στον απόγονο, πιθανώς λόγω της επίδρασης των αυξημένων κορτικοειδών της μητέρας που διέρχονται μέσω του πλακούντα στην κυκλοφορία του εμβρύου. Έχει αναφερθεί μείωση των υποδοχέων κορτικοστεροειδών στον ιππόκαμπο και αυξημένα επίπεδα CRH στην αμυγδαλή των απογόνων. Τόσο ο ιππόκαμπος όσο και η αμυγδαλή συμμετέχουν στη ρύθμιση της λειτουργίας του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα. Έχει γίνει η υπόθεση ότι η έκθεση σε αυξημένα επίπεδα κορτικοειδών κατά την ενδομήτριο ζωή, επηρεάζει τη λειτουργία του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής και κατ' επέκταση τη ρύθμιση του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα αργότερα στη ζωή.

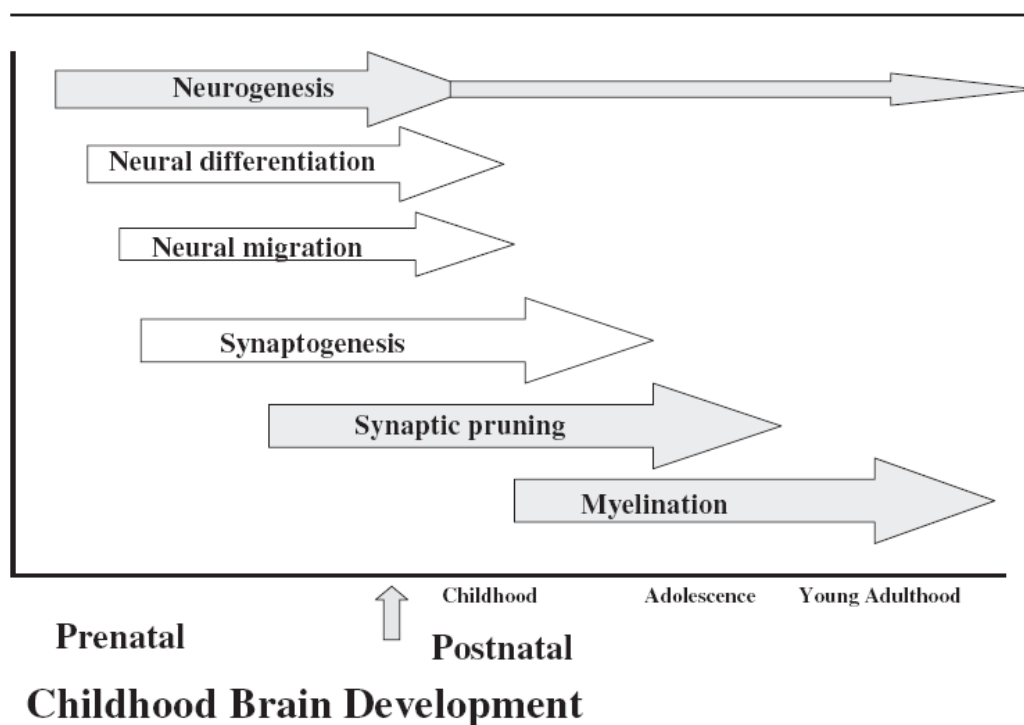
Όσον αφορά τον ιππόκαμπο, η χορήγηση ενός συνθετικού κορτικοειδούς, της δεξαμεθαζόνης, στις έγκυες μητέρες είχε νευροτοξική επίδραση στους νευρώνες του ιπποκάμπου των νεογνών. Όταν χορηγήθηκε στην αρχή της κύησης προκάλεσε σοβαρές παραμορφώσεις στον εγκεφαλικό φλοιό, ενώ όταν χορηγήθηκε στο τέλος της κύησης επηρέασε τα πυραμιδικά κύτταρα του ιππόκαμπου στα οποία βρίσκονται οι υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών. Οι απόγονοι που εκτέθηκαν κατά την ενδομήτριο ζωή στη δεξαμεθαζόνη είχαν μειωμένο μέγεθος ιπποκάμπου. Όσον αφορά την αμυγδαλή, ενδεχομένως τα αυξημένα επίπεδα κορτικοειδών ευοδώνουν τη σύνθεση CRH στην αμυγδαλή. Τα αυξημένα επίπεδα CRH σχετίζονται με αυξημένη συγκινησιακότητα και περισσότερες αγχώδεις συμπεριφορές (Buitelaar et al., 2003).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Ευρήματα στους ανθρώπους

Η περίοδος από τη γέννηση ως την ενηλικίωση του ανθρώπου σηματοδοτείται από προοδευτική σωματική, γνωσιακή και συγκινησιακή ανάπτυξη. Παράλληλα με αυτές τις μεταβολές, το νευρικό σύστημα ακολουθεί μια πορεία προοδευτικής ωρίμανσης.

Η περίοδος της ενδομητρίου ζωής και η παιδική ηλικία είναι καθοριστικές για την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Στην ενδομήτριο ζωή συμβαίνει μια υπερπαραγωγή νευρώνων. Τα τέσσερα πρώτα χρόνια της ζωής πληθαίνουν οι συνάψεις μεταξύ των νευρώνων και σχηματίζονται νευρωνικά δίκτυα. Προοδευτικές διαδικασίες ωρίμανσης, όπως η μυελίνωση των νευραξόνων, συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας (De Bellis, 2005).



Η ανάπτυξη του εγκεφάλου από την ενδομήτριο ζωή ως την ενηλικίωση

Οι εμπειρίες κατά τη διάρκεια αυτών των χρονικών περιόδων της ζωής του ανθρώπου μπορούν να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη νοητική και συγκινησιακή ανάπτυξη. Σχετικά ευρήματα προκύπτουν από μελέτες παιδιών που έζησαν σε συνθήκες παραμέλησης ή που κακοποιήθηκαν, από τη μελέτη της επίδρασης της επαρκούς μητρικής συμπεριφοράς καθώς και του προγεννητικού stress στον απόγονο.

3.1 Κακομεταχείριση του παιδιού (κακοποίηση και παραμέληση)



Κάποια από τα στοιχεία που έχουμε για την επίδραση των πρώιμων εμπειριών στην ανάπτυξη του ανθρώπου προκύπτουν από κλινικές παρατηρήσεις και μελέτες που έχουν γίνει σε παιδιά που υφίστανται κακομεταχείριση (παραμέληση ή κακοποίηση).

Ο όρος «παραμέληση» αναφέρεται στις σημαντικές παραλείψεις στη φροντίδα ενός παιδιού κάτω των δεκαοκτώ ετών από το γονέα (ή τον άνθρωπο που το φροντίζει) η οποία προκαλεί ή δημιουργεί τον κίνδυνο σοβαρής σωματικής ή διανοητικής βλάβης. Η παραμέληση μπορεί να είναι σωματική (παραμέληση της διατροφής του παιδιού, της σωματικής του υγείας, της υγιεινής του, της ασφάλειάς του κλπ), συγκινησιακή (παραμέληση των συγκινησιακών του αναγκών, της επαφής και επικοινωνίας με το παιδί κλπ), εκπαιδευτική (παραμέληση της μόρφωσης του παιδιού) κλπ. Η παιδική κακοποίηση μπορεί να διακριθεί σε σεξουαλική, σωματική ή

συγκινησιακή. Η κακοποίηση και η παραμέληση συχνά συνυπάρχουν (De Bellis, 2005).

Οι περισσότερες σχετικές μελέτες αφορούν παιδιά που μεγαλώνουν σε ιδρύματα. Αν και στις μέρες μας οι συνθήκες διαβίωσης έχουν βελτιωθεί, παλαιότερα αυτά τα παιδιά ζούσαν σε συνθήκες σωματικής και συγκινησιακής παραμέλησης. Ήδη από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα είχε παρατηρηθεί ότι τα παιδιά που ζούσαν σε ιδρύματα είχαν αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας.

Ο Spitz (1945) έδειξε ότι είχαν σημαντικά ελλείμματα στην κοινωνική ανάπτυξη, τη συμπεριφορά και τη συγκινησιακή λειτουργία, ευρήματα τα οποία απέδωσε στην έλλειψη μητρικής φροντίδας. Επιπλέον, εμφάνιζαν γνωσιακά ελλείμματα τα οποία βρέθηκαν ότι ήταν ανεπανόρθωτα αν είχαν ζήσει σε συνθήκες ιδρυματισμού για τα τρία πρώτα χρόνια ζωής (De Bellis, 2005). Συμπέρανε ότι μια επαρκής και ικανοποιητική σχέση μητέρας-παιδιού στην πρώιμη παιδική ηλικία θα μπορούσε να αποτρέψει την εμφάνιση αυτών των ελλειμμάτων στην ανάπτυξη του παιδιού. Σύμφωνα με τον Bowlby για να αναπτυχθεί το παιδί φυσιολογικά χρειάζεται να σχηματίσει μια σταθερή σχέση με έναν ενήλικο, κάτι που δεν μπορεί να επιτευχθεί στο ίδρυμα, όπου συνήθως οι ενήλικοι που φροντίζουν το παιδί εναλλάσσονται.

Πολλές μελέτες αφορούν τα παιδιά που έζησαν στα ορφανοτροφεία της Ρουμανίας, κάποια από τα οποία δόθηκαν για υιοθεσία σε οικογένειες δυτικών χωρών (κυρίως στην Αγγλία). Διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά που ζούσαν στα ορφανοτροφεία της Ρουμανίας, σε συνθήκες σωματικής και συγκινησιακής παραμέλησης, αποστερημένα από ερεθίσματα, υστερούσαν στη σωματική ανάπτυξη, είχαν φτωχές κοινωνικές δεξιότητες και καθυστερημένη γνωσιακή και γλωσσική ανάπτυξη στην ηλικία των τριών ετών (De Bellis, 2005). Ο Chugani (2001) ανέφερε ότι τα παιδιά που είχαν ζήσει σε ιδρύματα στη Ρουμανία είχαν σημαντικά ελλείμματα σε

δοκιμασίες που βασίζονταν στη λειτουργία του προμετωπιαίου λοβού, όπως σε δοκιμασίες προσοχής.

Κι άλλες μελέτες έδειξαν ότι τα παιδιά αυτά είχαν καθυστέρηση στην ανάπτυξη (Johnson et al., 1992), κινητικά, γλωσσικά και γνωσιακά ελλείμματα (Miller et al., 1995), υπερδραστηριότητα και διάσπαση προσοχής (Kreppner et al., 2001), διαταραχές στη δημιουργία δεσμού (O'Connor et al., 2000), αυτιστικού τύπου συμπεριφορές (Beckett et al., 2002), και δυσκολία στην κοινωνικοποίηση (Kaler et al., 1994). Αυτά τα ευρήματα συσχετίστηκαν με τη διάρκεια της παραμονής τους στο ιδρυματικό περιβάλλον (De Bellis, 2005).

Οι Rutter et al. διαπίστωσαν καθυστέρηση στην ανάπτυξη βρεφών και νηπίων (111 συνολικά) που έζησαν σε ορφανοτροφεία της Ρουμανίας και υιοθετήθηκαν από οικογένειες της Αγγλίας πριν συμπληρώσουν τα δύο έτη ζωής. Τα παιδιά εξετάστηκαν σε ηλικία τεσσάρων ετών και οι επιδόσεις τους συγκρίθηκαν με αυτές παιδιών που υιοθετήθηκαν πριν τους έξι μήνες ζωής. Η εξέταση περιλάμβανε ύψος, περίμετρο κεφαλής, γενικό γνωσιακό επίπεδο. Χρησιμοποιήθηκαν οι κλίμακες McCarthy και Denver.

Η κλίμακα McCarthy χρησιμεύει για την εκτίμηση των ικανοτήτων παιδιών προσχολικής ηλικίας και αξιολογεί τις γλωσσικές ικανότητες του παιδιού, τη γενική γνωσιακή ικανότητα, τη μνήμη, την κινητικότητα κ.α.

Το Denver Developmental Screening Test είναι ένα εργαλείο για την εκτίμηση της ανάπτυξης του παιδιού από τη γέννηση ως την ηλικία των έξι ετών. Περιλαμβάνει τις εξής ενότητες: κοινωνική / προσωπική (κοινωνικοποίηση εντός και εκτός της οικογένειας), λεπτή κινητική λειτουργία (συντονισμός ματιών/ χεριών, χειρισμός μικρών αντικειμένων), γλώσσα (παραγωγή ήχων, ικανότητα αναγνώρισης,

κατανόηση, χρήση της γλώσσας), αδρή κινητική λειτουργία (έλεγχος κινήσεων, κάθισμα, βάδισμα και κινήσεις).

Όλα τα παιδιά από τη Ρουμανία είχαν σημαντική καθυστέρηση στην ανάπτυξη όταν υιοθετήθηκαν. Τα παιδιά όμως που υιοθετήθηκαν πριν τους έξι μήνες ζωής έφτασαν το φυσιολογικό (για την ηλικία τους) επίπεδο σωματικής και νοητικής ανάπτυξης στην ηλικία των τεσσάρων ετών. Ενώ τα παιδιά που υιοθετήθηκαν μετά τους έξι μήνες ζωής βελτιώθηκαν εντυπωσιακά αλλά δεν έφτασαν πλήρως το φυσιολογικό επίπεδο ανάπτυξης για την ηλικία τους. Ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης για το επίπεδο γνωσιακής λειτουργίας του παιδιού ήταν η ηλικία στην οποία υιοθετήθηκε. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι τα γνωσιακά ελλείμματα των τετράχρονων παιδιών που υιοθετήθηκαν μετά τους έξι μήνες ζωής ήταν συνέπειες της εκσεσημασμένης πρώιμης παραμέλησης, κυρίως της συγκινησιακής παρά της διατροφικής (Jaffee, 2007; Rutter et al., 1998).

Ωστόσο, σε έρευνα που έγινε σε παιδιά που ζούσαν σε ιδρύματα όπου η παρεχόμενη φροντίδα ήταν καλύτερη (εξασφαλιζόταν καλή διατροφή και υγιεινή και παρέχονταν ερεθίσματα τόσο εντός όσο και εκτός του ιδρύματος), χωρίς ωστόσο να υπάρχει η δυνατότητα δημιουργίας σταθερού δεσμού με ένα πρόσωπο, διαπιστώθηκε ότι αυτά τα παιδιά δεν είχαν σημαντική καθυστέρηση στη γνωσιακή ή τη γλωσσική ανάπτυξη στην ηλικία των τεσσάρων ετών (De Bellis, 2005).

Στην ηλικία αυτή τα παιδιά είτε δόθηκαν για υιοθεσία είτε επέστρεψαν στους φυσικούς τους γονείς είτε παρέμειναν στο ίδρυμα. Στην ηλικία των οκτώ ετών, διαπιστώθηκε ότι τα υιοθετημένα παιδιά είχαν τον υψηλότερο δείκτη νοημοσύνης και τις καλύτερες επιδόσεις στην ανάγνωση. Ο δείκτης νοημοσύνης και οι επιδόσεις των παιδιών που επέστρεψαν στους φυσικούς τους γονείς βρισκόταν στο μέσο όρο, ενώ τα παιδιά που παρέμειναν στο ίδρυμα ήταν κάτω από το μέσο όρο. Ωστόσο κάποια

από τα παιδιά που έζησαν σε ίδρυμα τα πρώτα χρόνια της ζωής τους είχαν προβλήματα στις διαπροσωπικές σχέσεις είτε υιοθετήθηκαν αργότερα είτε επέστρεψαν στους φυσικούς τους γονείς (De Bellis, 2005).

Προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η παραμέληση συσχετίζεται με σημαντική καθυστέρηση στη γνωσιακή ανάπτυξη των παιδιών (Strathearn et al., 2001), χαμηλότερο δείκτη νοημοσύνης και χειρότερες ακαδημαϊκές επιδόσεις των παιδιών ως ενήλικες (Perez et al., 1994).

Αντίστοιχες παρατηρήσεις έχουν προκύψει από έρευνες που έχουν γίνει σε παιδιά που έχουν υποστεί κακομεταχείριση. Οι Pears et al. (2005) αναφέρουν ότι τα τρίχρονα και εξάχρονα παιδιά με ιστορικό κακομεταχείρισης είχαν σημαντικά μικρότερη περίμετρο κεφαλής και χειρότερη οπτικοχωρική, γλωσσική και γενικά γνωσιακή λειτουργία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αν και οι δύο ομάδες δεν διέφεραν στην αισθητικοκινητική λειτουργία, στη μνήμη, στις εκτελεστικές λειτουργίες.

Έχει επίσης αναφερθεί επίδραση στη γνωσιακή λειτουργία σε παραμελημένα παιδιά τα οποία εξετάστηκαν με τη δοκιμασία NEPSY, μια νευροψυχολογική δοκιμασία ελέγχου προσοχής και εκτελεστικών λειτουργιών, γλώσσας, μνήμης και μάθησης, οπτικο-χωρικών ικανοτήτων και αισθητικοκινητικών λειτουργιών.

Σε μια μελέτη όπου συμμετείχαν 1542 βρέφη και νήπια (ηλικίας τριών μηνών έως πέντε ετών) τα οποία είχαν προσέλθει σε υπηρεσίες κοινωνικής πρόνοιας, περισσότερα από τα μισά παιδιά είχαν επίδοση χαμηλότερη του φυσιολογικού στη δοκιμασία Denver Developmental Screening Test II (Frankenburg et al., 1992).

Από αυτά τα παιδιά το 47% ήταν μέτρια ή σημαντικά καθυστερημένα σύμφωνα με τις επιδόσεις τους στην Κλίμακα Bayley για την ανάπτυξη του βρέφους (Bayley Scales of Infant Development II). Η κλίμακα αυτή χρησιμεύει για την



εκτίμηση της ανάπτυξης και της συμπεριφοράς σε βρέφη ηλικίας ενός έως 42 εβδομάδων. Μετρά τη λεπτή και αδρή κινητικότητα, τη γλωσσική ικανότητα (κατανόηση και έκφραση κλπ), τις κοινωνικές δεξιότητες κ.α.

(Leslie et al, 2005).

Οι Koenen et al. (2003), σε μια μελέτη μονοζυγωτικών και διζυγωτικών διδύμων, εστίασαν στη σχέση της ενδοοικογενειακής βίας και του δείκτη νοημοσύνης. Η ενδοοικογενειακή βία συσχετίστηκε με καθυστέρηση στη νοητική ανάπτυξη και μάλιστα με ένα «δοσοεξαρτώμενο» τρόπο. Τα παιδιά τα οποία εκτίθενταν σε υψηλά επίπεδα ενδοοικογενειακής βίας είχαν δείκτη νοημοσύνης κατά μέσο όρο οκτώ βαθμούς μικρότερο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (όπως μετρήθηκε με την κλίμακα Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence– Revised).

Άλλες έρευνες έδειξαν ότι η κακομεταχείριση σχετίζεται με καθυστέρηση στη γλωσσική ανάπτυξη (στο λεξιλόγιο και στην παραγωγή συντακτικών δομών) (Eigsti et al. 2004).

Τέλος, η παιδική παραμέληση και η κακοποίηση είναι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ψυχοπαθολογίας στο μέλλον όπως κατάθλιψη, αντικοινωνικής συμπεριφοράς κ.α. Αν και τα αίτια των επιπτώσεων της παραμέλησης είναι σύνθετα (ενδεχομένως συμμετέχουν και άλλα περιβαλλοντικά καθώς και γενετικά αίτια), φαίνεται ότι η παιδική παραμέληση είναι αιτιολογικά και ανεξάρτητα συνδεδεμένη με τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχοπαθολογίας (De Bellis, 2005).

Πως όμως η κακομεταχείριση του παιδιού οδηγεί στα αρνητικά αποτελέσματα που προαναφέρθηκαν; Κατ' αρχάς εύκολα μπορεί να συμπεράνει κανείς ότι βιώνεται από το παιδί ως τραυματική και προκαλεί άγχος και θλίψη, και μάλιστα έχει υποτεθεί ότι η βαρύτητα της τραυματικής εμπειρίας όπως την αντιλαμβάνεται το παιδί εξαρτάται από την ηλικία του και από τη διάρκεια της παραμέλησης. Τα νήπια που δεν διαμορφώνουν ένα σταθερό ασφαλές δεσμό βρίσκονται σε μια κατάσταση χρόνιου άγχους.

Επιπλέον, έχει προταθεί ότι οι αντίξοες πρώιμες εμπειρίες (κακοποίηση, παραμέληση) επιδρούν στον εγκέφαλο και διαταράσσουν την ομαλή ανάπτυξή του, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση στην γνωσιακή και συγκινησιακή ανάπτυξη του παιδιού και την εμφάνιση ψυχοπαθολογίας. Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί μέσω των οποίων η κακομεταχείριση του παιδιού διαταράσσει την ομαλή ανάπτυξη του εγκεφάλου. Σύμφωνα με μελέτες, παιδιά που είχαν υποστεί κακομεταχείριση εμφάνιζαν μεταβολές στην λειτουργία του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα και αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης (Gilmer et al., 2003).

Στον εγκέφαλο, η αμυγδαλή αφενός διεγείρει τον υποθάλαμο, με αποτέλεσμα την έκκριση CRH, αφετέρου διεγείρει το μέσο προμετωπιαίο φλοιό. Ο προμετωπιαίος φλοιός με τη σειρά του ελέγχει εκτελεστικές γνωσιακές λειτουργίες όπως ο προγραμματισμός της συμπεριφοράς, η λήψη αποφάσεων, η μνήμη εργασίας και η προσοχή. Η διέγερση του προμετωπιαίου φλοιού παρέχει έναν πιθανό μηχανισμό μέσω του οποίου η προσοχή και άλλες γνωσιακές διεργασίες εντείνονται στα

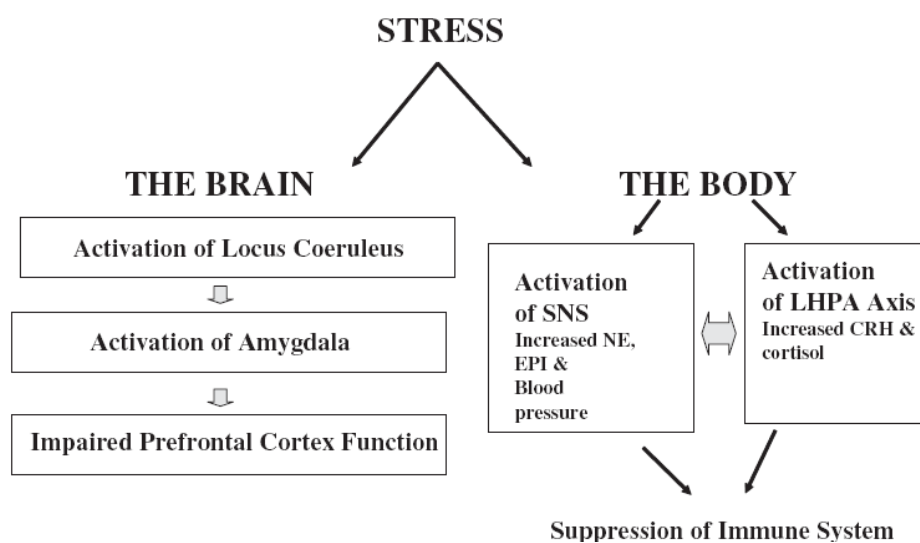


πλαίσια της απόκρισης στο στρεσογόνο ερέθισμα. Ωστόσο, το χρόνιο stress και η διαρκής ενεργοποίηση του φλοιού μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τις γνωσιακές λειτουργίες, προκαλώντας διάσπαση προσοχής, υπερδιέγερση, δυσκολίες στη μάθηση νέας πληροφορίας, διαταραχή της αντίληψης (ψυχωτική συμπτωματολογία) κ.λ.π.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο μέσος προμετωπιαίος φλοιός αναστέλλει τη δράση της αμυγδαλής. Ωστόσο, το σοβαρό stress αναστέλλει την κατασταλτική δράση του φλοιού στην αμυγδαλή. Αυτή η καταστολή παρατηρείται στον εγκέφαλο ενηλίκων που είχαν υποστεί κακομεταχείριση (παραμέληση ή κακοποίηση) ως παιδιά.

Έχει υποτεθεί επίσης ότι η παραμέληση παρεμποδίζει τη φυσιολογική ανάπτυξη του προμετωπιαίου φλοιού, γι' αυτό και οδηγεί σε διάσπαση προσοχής, δυσκολία στη συγκέντρωση, κακές ακαδημαϊκές επιδόσεις.

Τέλος, στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο το stress μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της νευρογένεσης, μείωση των επιπέδων των νευροτροφικών παραγόντων, όπως ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο, απώλεια νευρώνων, καθυστερήσεις στη μυελίνωση (De Bellis, 2005).



Ο μηχανισμός επίδρασης του stress στον εγκέφαλο

3.2 Επαρκής μητρική φροντίδα



Ένα ζεστό, υποστηρικτικό περιβάλλον θέτει τις κατάλληλες βάσεις για τη διασφάλιση της ψυχοσωματικής υγείας του παιδιού, τόσο στην παιδική ηλικία, όσο και αργότερα στην ενήλικη ζωή. Ιδιαίτερη σημασία για την ομαλή ψυχοσωματική και νοητική ανάπτυξη του παιδιού έχει η φροντίδα που δέχεται από τη μητέρα του. Το συχνό άγγιγμα του παιδιού από τη μητέρα

είναι αναγκαίο για τη φυσιολογική ψυχοσωματική του ανάπτυξη (De Bellis, 2005).

Η μητρική φροντίδα μπορεί να δράσει προστατευτικά σε παιδιά τα οποία διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ελλειμμάτων στην ανάπτυξή τους. Για παράδειγμα, κάποιες μελέτες έδειξαν ότι το χαμηλό βάρος γέννησης σχετίζεται με συμπτώματα διάσπασης προσοχής και υπερκινητικότητας σε παιδιά σχολικής ηλικίας, αλλά όχι όταν τα παιδιά έχουν ζεστές, υποστηρικτικές σχέσεις με τις μητέρες τους (Jaffee, 2007).

Ακόμη, ο Jacobson (2004) διαπίστωσε ότι η κατανάλωση αλκοόλ από την έγκυο μητέρα έχει αρνητικές συνέπειες στο δείκτη νοημοσύνης του παιδιού, αλλά μόνο σε οικογένειες όπου οι γονείς παρείχαν λίγα ερεθίσματα στο παιδί και δεν ήταν δεκτικοί συγκινησιακά.

Ένα περιβάλλον πλούσιο σε ερεθίσματα μπορεί να προωθήσει τη γλωσσική ανάπτυξη των παιδιών, ακόμα κι όταν διατρέχουν τον κίνδυνο να εμφανίσουν καθυστέρηση στη γλωσσική ανάπτυξη. Ο χρόνος που η μητέρα περνά μιλώντας στο

μωρό της είναι προβλεπτικός του λεξιλογίου που θα αναπτύξει το παιδί. Επιπλέον, ένα υποστηρικτικό περιβάλλον, μπορεί να βοηθήσει τα παιδιά να μάθουν να ελέγχουν τη συμπεριφορά τους και τις συγκινήσεις τους. Τα παιδιά που είναι ντροπαλά κι αποσυρμένα αναπτύσσουν την ικανότητα να προσεγγίζουν τους άλλους και τα παιδιά που είναι ατίθασα και παρορμητικά μαθαίνουν να ελέγχουν τη συμπεριφορά τους όταν έχουν ζεστές, υποστηρικτικές σχέσεις με τη μητέρα τους.

Η Jaffee (2007) μελέτησε παιδιά τα οποία είχαν χαρακτηρίστηκαν «μέτριου έως υψηλού νευροαναπτυξιακού κινδύνου» στη βρεφική ηλικία, με βάση τις επιδόσεις τους στην κλίμακα Bayley Infant Neurodevelopmental Screener. Αυτή η κλίμακα χρησιμοποιείται για την εκτίμηση βασικών λειτουργιών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, των αισθήσεων, της προσοχής, της λεπτής και αδρής κινητικότητας, των δεξιοτήτων στην ομιλία, των γνωσιακών διεργασιών (μνήμη, μάθηση, σκέψη, συλλογιστική σκέψη).

Τα παιδιά αξιολογήθηκαν 18 μήνες μετά με τη χρήση των εργαλείων Preschool Language Scale (που μετρά τη γλωσσική ανάπτυξη κι αξιολογεί την ακουστική κατανόηση και την επικοινωνία) και Children's problem behaviors (που αξιολογεί τις ικανότητες των παιδιών, τη συμπεριφορά, τη σκέψη, την προσοχή, την κοινωνικότητα, την επιθετικότητα, το άγχος κλπ.)

Προβλεπόταν ότι θα εμφάνιζαν δυσκολίες στη συμπεριφορά και φτωχές γλωσσικές ικανότητες, ωστόσο κάποια από αυτά ήταν πολύ βελτιωμένα σε σχέση με το αναμενόμενο. Συγκεκριμένα, τα παιδιά των οποίων το περιβάλλον (και συγκεκριμένα η σχέση με τη μητέρα τους) βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια αυτών των 18 μηνών, είχαν βελτιωμένη συμπεριφορά και γλωσσικές ικανότητες σε σχέση με το αναμενόμενο.

Διαπιστώθηκε ότι οι συνθήκες του περιβάλλοντος μπορούσαν να προβλέψουν τη βελτίωση στη λειτουργικότητα του παιδιού και όχι το αντίστροφο (τα χαρακτηριστικά του παιδιού δεν προέβλεπαν αλλαγές του περιβάλλοντος).



3.3 Προγεννητικό stress

Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με το προγεννητικό stress της εγκύου αφορούν τις επιπτώσεις του στο νεογέννητο κατά τη γέννηση. Έχει συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό, χαμηλότερο βάρος γέννησης του νεογνού, συγγενείς ανωμαλίες, μικρότερη περίμετρο κεφαλής (που μπορεί να είναι ένας προβλεπτικός δείκτης ελλειμμάτων στη γνωσιακή ανάπτυξη) κ.α. Ωστόσο ένας ολοένα αυξανόμενος αριθμός μελετών υποστηρίζει ότι οι αρνητικές συγκινήσεις της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη (άγχος, κατάθλιψη κ.λ.π.) επιδρούν στη συμπεριφορά και την ανάπτυξη του παιδιού μετά τη νεογνική περίοδο. Για παράδειγμα οι De Weerth et al. (2003) συσχέτισαν τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης της μητέρας κατά την κύηση με τη «δύσκολη» συμπεριφορά του μωρού τους πρώτους 5 μήνες της ζωής. Τα μωρά των μητέρων με αυξημένη κορτιζόλη έκλαιγαν περισσότερο, ήταν πιο νευρικά κ.λ.π.

Ο Huizink (2003) συσχέτισε το stress της εγκυμονούσας μητέρας με φτωχή κινητική και γνωσιακή ανάπτυξη του παιδιού σε ηλικία οκτώ μηνών. Το stress της εγκύου αξιολογήθηκε με βάση τους καθημερινούς καυγάδες κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη όπως εκτιμήθηκαν από την Everyday problems list ή το άγχος της μητέρας που αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο Pregnancy Related Anxieties Questionnaire Revised (χρησιμοποιήθηκαν οι υποκλίμακες αξιολόγησης του φόβου για τη γέννα και του φόβου για τη γέννηση μωρού με αναπηρία).

Η κινητική και γνωσιακή ανάπτυξη του παιδιού εκτιμήθηκε με βάση τη δοκιμασία γνωσιακής και ψυχοκινητικής αξιολόγησης Bayley scale-mental developmental index (χρησιμοποιεί για την εκτίμηση των αισθητηριακών-αντιληπτικών λειτουργιών, της απόκτησης της έννοιας της «μονιμότητας του αντικειμένου», της μνήμης, της μάθησης, της ικανότητας επίλυσης προβλημάτων, της

λεκτικής επικοινωνίας κ.α.). Χρησιμοποιήθηκε επίσης η δοκιμασία Psychomotor Developmental Index (χρησιμεύει για την εκτίμηση του ελέγχου του σώματος, του συντονισμού των μεγάλων μυϊκών ομάδων, της λεπτής κινητικότητας των χεριών και των δακτύλων).

Μελέτες έδειξαν ότι τα παιδιά μητέρων που είχαν άγχος κατά την εγκυμοσύνη, που τους συνέβησαν στρεσογόνα γεγονότα ζωής κατά την εγκυμοσύνη ή που εκτέθηκαν σε δεξαμεθαζόνη (συνθετικό ανάλογο της κορτιζόνης) κατά την ενδομήτριο ζωή εμφάνιζαν περισσότερες συμπεριφορές άγχους και κατάθλιψης κι ήταν πιο αποσυρμένα (de Weerth et al., 2003). Οι O' Connor et al (2002) διαπίστωσαν ότι το stress της μητέρας κατά την κύηση μπορεί να «προβλέψει» συμπεριφορικά και συγκινησιακά προβλήματα σε παιδιά ηλικίας τεσσάρων ετών. Επίσης τα υψηλά επίπεδα άγχους της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη αποτελούσαν προβλεπτικό παράγοντα για σημαντικές δυσκολίες στην προσοχή παιδιών ηλικίας 18 έως 32 μηνών.

Έχει επίσης αναφερθεί ότι εννιάχρονα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν υψηλά επίπεδα άγχους κατά την εγκυμοσύνη είχαν περισσότερα ελλείμματα προσοχής σε σχέση με συνομήλικά τους παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν χαμηλά επίπεδα άγχους κατά την εγκυμοσύνη. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα επίπεδα άγχους της μητέρας έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση του συνδρόμου διαταραχής ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας στα παιδιά (King et al., 2005).

Οι αρνητικές επιπτώσεις όπως συμπτώματα του συνδρόμου ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας, οι συμπεριφορικές και συγκινησιακές διαταραχές επιμένουν σε όλη την παιδική ηλικία, ακόμη και στην εφηβεία. Και άλλα γνωσιακά ελλείμματα μπορεί να υπάρχουν π.χ. καθυστέρηση στη γλωσσική ανάπτυξη, χειρότερες επιδόσεις στο σχολείο (Mennes et al., 2006).

Ο Van den Bergh (2005) διαπίστωσε ότι στην ηλικία των 14-15 ετών, τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν αυξημένο άγχος κατά την εγκυμοσύνη (12^η έως 22^η εβδομάδα) απαντούσαν πιο παρορμητικά σε δοκιμασίες ελέγχου κατανομής της προσοχής (divided attention). Εκτιμήθηκε ότι ενώ δεν υπήρχε διαφορά με την ομάδα ελέγχου στην εξωγενή αναστολή της απάντησης (όταν δινόταν στους εφήβους ένα σήμα stop για να σταματήσουν, δηλαδή ένα εξωγενές ερέθισμα), παρατηρήθηκε δυσλειτουργία της ενδογενούς αναστολής της απάντησης.

Η Mennes (2006) εξέτασε εφήβους 17 ετών των οποίων οι μητέρες είχαν αυξημένα επίπεδα άγχους κατά την εγκυμοσύνη (12^η έως 22^η εβδομάδα). Διαπίστωσε ότι η μνήμη εργασίας, η εξωγενής αναστολή της απάντησης και ο οπτικός προσανατολισμός της προσοχής δεν είχαν επηρεαστεί. Ωστόσο υπήρχε μειωμένη ικανότητα ενδογενούς αναστολής της απάντησης από τους εφήβους που είχαν εκτεθεί σε υψηλά επίπεδα προγεννητικού stress σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, οι έφηβοι που είχαν εκτεθεί σε υψηλά επίπεδα προγεννητικού stress αντιμετώπιζαν δυσκολίες όταν έπρεπε να επιτελέσουν ταυτόχρονα δύο γνωσιακές διεργασίες (όπως διαπιστώθηκε από τη διπλή δοκιμασία, όπου ζητήθηκε από τους εφήβους να εντοπίσουν οπτικούς στόχους ενώ μετρούσαν τόνους). Σύμφωνα με τους ερευνητές, το γνωσιακό προφίλ αυτών των εφήβων υποδεικνύει δυσλειτουργία του κογχομετωπιαίου φλοιού.

Οι επιπτώσεις του προγεννητικού stress στη γνωσιακή ανάπτυξη οφείλονται στην επίδρασή του στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο κατά την ενδομήτριο ζωή. Έχει υποτεθεί ότι σημασία έχει η χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της κύησης που θα επιδράσει το στρεσογόνο ερέθισμα. Κάποιες έρευνες δείχνουν ότι τα χειρότερα αποτελέσματα σχετίζονται με στρεσογόνους παράγοντες που επιδρούν στο μέσο της κύησης. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι στις επιδράσεις του προγεννητικού

stress παίζει ρόλο και ο υποθαλαμο-υποφυσιακός άξονας του εμβρύου, ο οποίος γίνεται λειτουργικός και ως εκ τούτου μπορεί να ενεργοποιηθεί μόνο μετά το μέσον της κύησης. Υπάρχουν έρευνες που δείχνουν ότι η επίδραση του stress της μητέρας στο έμβρυο δεν είναι τόσο έντονη κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, αν και υποστηρίζεται ότι το stress του τρίτου τριμήνου σχετίζεται με γυναικολογικές επιπλοκές κατά τον τοκετό.

Σύμφωνα με τη μελέτη των King και Laplante (2005), οι επιβλαβείς συνέπειες του stress είναι εντονότερες όταν η μητέρα εκτίθεται σε stress νωρίς κατά την κύηση. Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν παιδιά των οποίων οι μητέρες ήταν έγκυες κατά τη διάρκεια μεγάλης χιονοθύελλας που έπληξε την περιοχή του Κεμπέκ, στον Καναδά, όπου κατοικούσαν. Η χιονοθύελλα προκάλεσε μεγάλες καταστροφές: πολίτες αποκλείστηκαν για ώρες ή ημέρες, υπήρξε διακοπή της ηλεκτροδότησης, αυξημένος αριθμός νοσηλειών στα νοσοκομεία της περιοχής κ.λ.π. Διαπιστώθηκε ότι υπήρχε επίδραση του προγεννητικού stress στις γνωσιακές και γλωσσικές ικανότητες των παιδιών σε ηλικία δύο ετών.

Ο Laplante (2004) έδειξε ότι τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν εκτεθεί σε υψηλά επίπεδα stress είχαν χειρότερες επιδόσεις στην κλίμακα Bayley, και καταλάβαιναν (αλλά δεν έλεγαν ακόμη) λιγότερες λέξεις σε σχέση με τα παιδιά μητέρων που είχαν εκτεθεί σε χαμηλότερα επίπεδα stress κατά την εγκυμοσύνη. Πιο ειδικά, τα νήπια των οποίων οι μητέρες διένυαν το πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης όταν συνέβη η χιονοθύελλα είχαν χειρότερες επιδόσεις σε σχέση με τα νήπια που οι μητέρες τους διένυαν το τρίμηνο τρίμηνο της κύησης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Ο ρόλος του γενετικού υλικού

4.1 Εισαγωγικά στοιχεία

Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από μερικά δισεκατομμύρια κύτταρα. Όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος περιέχουν πυρήνα, ένα οργανίδιο μέσα στο οποίο βρίσκεται το γενετικό υλικό (DNA). Το DNA ή δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ είναι ένα μακρύ μόριο το οποίο αποτελείται από δύο περιελισσόμενες αλυσίδες, έχει δηλαδή τη δομή της διπλής έλικας. Στο σκελετό κάθε αλυσίδας ενώνονται οι αζωτούχες βάσεις (αδερίνη,κυτοσίνη, γουανίνη, θυμίνη), έτσι ώστε να βρίσκονται στο εσωτερικό της έλικας. Οι δύο αλυσίδες DNA είναι συμπληρωματικές: η αδερίνη με τη θυμίνη και η κυτοσίνη με τη γουανίνη σχηματίζουν ζευγάρια βάσεων.

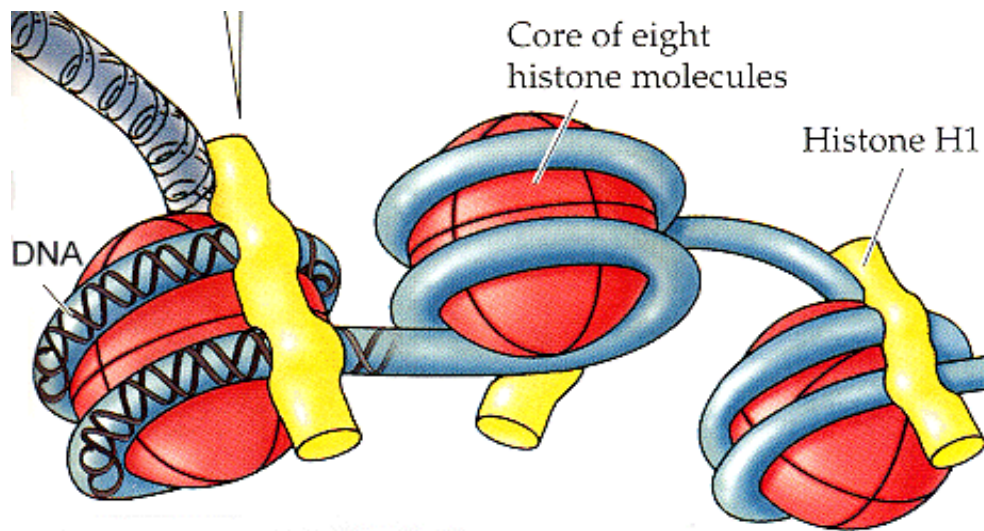


Η δομή της διπλής έλικας

Τα γονίδια είναι τμήματα της αλυσίδας του DNA. Κάθε γονίδιο βρίσκεται σε συγκεκριμένο σημείο πάνω στο χρωμόσωμα και ελέγχει τη σύνθεση μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Σε περίπτωση που η αλληλουχία των βάσεων ενός γονιδίου μεταβληθεί για κάποιο λόγο, τότε το γονίδιο αυτό υφίσταται μετάλλαξη. Το νέο, μεταλλαγμένο, γονίδιο ελέγχει τη σύνθεση μιας νέας πρωτεΐνης.

Το πρώτο βήμα για να γίνει η σύνθεση των πρωτεϊνών, είναι η μεταγραφή του DNA. Μεταγραφή ονομάζεται η διαδικασία του σχηματισμού του mRNA ή αγγελιοφόρου ριβονουκλεϊκού οξέος. Το mRNA αποτελείται από μία μονή αλυσίδα η οποία σχηματίζεται με βάση την αλυσίδα του DNA σύμφωνα με τη συμπληρωματικότητα των βάσεων. Αποτελεί το αγγελιοφόρο μόριο που θα μεταφέρει τη γενετική πληροφορία στα ριβοσώματα, δηλαδή τα οργανίδια του κυτταροπλάσματος όπου γίνεται η σύνθεση των πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες αποτελούνται από αμινοξέα. Κατά την πρωτεϊνοσύνθεση κάθε τριπλέτα βάσεων του γενετικού υλικού κωδικοποιεί ένα συγκεκριμένο αμινοξύ. Έτσι, με βάση τη γενετική πληροφορία που περιέχει το DNA, συντίθενται πρωτεΐνες απαραίτητες για να επιτελεστούν οι διάφορες λειτουργίες του κυττάρου.

Στον πυρήνα του κυττάρου, το DNA είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες (ιστόνες). Στα κύτταρα που δεν βρίσκονται στη διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης, εμφανίζεται ως ένα δίκτυο ινιδίων που ονομάζεται χρωματίνη. Επειδή τα μόρια του DNA είναι πολύ επιμήκη και λεπτά, πακετάρονται μέσα στον πυρήνα του κυττάρου. Για να επιτευχθεί αυτό, η αλυσίδα του DNA περιελίσσεται γύρω από τις πρωτεΐνες.

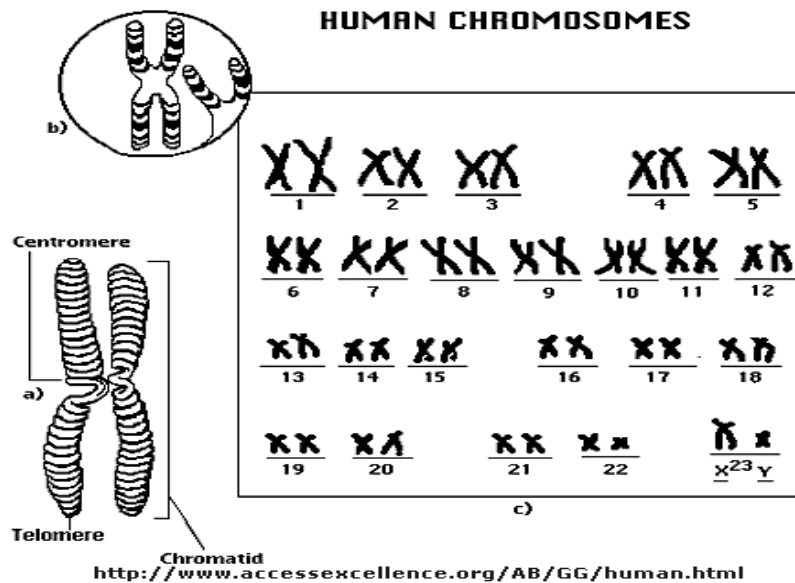


Το DNA στον πυρήνα του κυττάρου περιελίσσεται γύρω από τις πρωτεΐνες (ιστόνες)

Κατά την προετοιμασία της κυτταρικής διαίρεσης, το DNA και οι συνδεδεμένες με αυτό πρωτεΐνες συμπυκνώνονται περισσότερο ώστε η χρωματίνη να διαταχθεί σε χρωμοσώματα, δομές μεμονωμένες, βραχύτερες και παχύτερες.

Στον άνθρωπο, τα χρωμοσώματα είναι 46. Είναι κατανεμημένα σε ζεύγη, έτσι ώστε στον πυρήνα να υπάρχουν 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων. Τα δύο χρωμοσώματα κάθε ζεύγους λέγονται ομόλογα χρωμοσώματα και φέρουν στις αντίστοιχες θέσεις γονίδια που ελέγχουν την ίδια ιδιότητα.

Υπάρχουν δύο είδη χρωμοσωμάτων: τα αυτοσωμικά και τα φυλετικά. Για να καθοριστεί το φύλο ενός ανθρώπου χρειάζονται δύο φυλετικά χρωμοσώματα, το ένα το κληρονομεί από τη μητέρα του και το άλλο από τον πατέρα του. Οι γυναίκες έχουν δύο X χρωμοσώματα, ενώ οι άντρες ένα X κι ένα Y. Τα υπόλοιπα 22 ζεύγη χρωμοσωμάτων αποτελούνται από αυτοσωμικά χρωμοσώματα.



Τα χρωμοσώματα του ανθρώπου

Οι γαμέτες, δηλαδή το ωάριο και το σπερματοζωάριο, περιέχουν το μισό αριθμό χρωμοσωμάτων, δηλαδή 22 αυτοσωμικά χρωμοσώματα και 1 φυλετικό. Κατά τη γονιμοποίηση, το ωάριο της μητέρας γονιμοποιείται από το σπερματοζωάριο του πατέρα με αποτέλεσμα τη σύντηξη των δύο κυττάρων και τη δημιουργία του ζυγωτού. Το ζυγωτό είναι το πρώτο κύτταρο από το οποίο θα προέλθουν όλα τα υπόλοιπα κύτταρα του εμβρύου. Το μισό γενετικό υλικό του ζυγωτού προέρχεται από τη μητέρα και το άλλο μισό από τον πατέρα. Οι μονοωογενείς (ή μονοζυγωτικοί) δίδυμοι προέρχονται από το ίδιο ζυγωτό, με αποτέλεσμα να έχουν πανομοιότυπο γενετικό υλικό.

Ο κάθε άνθρωπος έχει στο γενετικό του υλικό δύο γονίδια που ελέγχουν την κάθε ιδιότητα, το ένα βρίσκεται στο χρωμόσωμα που κληρονόμησε από τον πατέρα του και το άλλο στο χρωμόσωμα που κληρονόμησε από τη μητέρα του. Αυτά τα γονίδια μπορούν να είναι ίδια, οπότε το άτομο λέγεται ομόζυγο για το συγκεκριμένο γονίδιο, μπορούν όμως να είναι και διαφορετικά οπότε λέγεται ετερόζυγο. Οι

διαφορετικές μορφές ενός γονιδίου που ελέγχουν παραλλαγές της ίδιας ιδιότητας λέγονται αλληλόμορφα γονίδια.

Το σύνολο των γονιδίων ενός οργανισμού ονομάζεται γονότυπος. Από τα γονίδια αυτά μερικά μόνο εκφράζονται και προκύπτει ο οργανισμός έτσι όπως τον βλέπουμε. Τα χαρακτηριστικά που φαίνονται σε κάθε οργανισμό (ανατομικά, μορφολογικά κ.λ.π.) αποτελούν τον φαινότυπο. Ο φαινότυπος εξαρτάται από τον γονότυπο, αν και όχι απόλυτα, καθώς στη διαμόρφωσή του παίζουν ρόλο και περιβαλλοντικές επιδράσεις.

4.2 Μελέτες διδύμων



Η κληρονομικότητα των χαρακτηριστικών, με άλλα λόγια ο βαθμός στον οποίο μοιάζουμε στους γονείς μας, βασίζεται στη μεταβίβαση του γενετικού υλικού (DNA) από γενιά σε γενιά. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η κληρονομικότητα επηρεάζει κάποια χαρακτηριστικά μας, όπως για παράδειγμα την εξωτερική μας εμφάνιση ή την πιθανότητα να εμφανίσουμε κάποιες ασθένειες. Ωστόσο, σήμερα υπάρχουν ευρήματα που υποδεικνύουν ότι η κληρονομικότητα επηρεάζει και άλλους τομείς, όπως είναι οι γνωσιακές διεργασίες.

Τα ευρήματα αυτά προκύπτουν κατ' αρχάς από μελέτες διδύμων. Πολλές από αυτές τις μελέτες αφορούν τη γενικευμένη νοητική ικανότητα ("g"). Ο όρος εισήχθη από τον Spearman και θεωρείται ισοδύναμος της νοημοσύνης. Ο Spearman θελήσε να αποφύγει τον όρο «νοημοσύνη» λόγω των πολλών ερμηνειών που μπορεί να έχει.

Το ποσοστό επίδρασης της κληρονομικότητας υπολογίζεται μέσω της σύγκρισης του βαθμού ομοιότητας των επιδόσεων των μονοζυγωτικών διδύμων και του βαθμού ομοιότητας των επιδόσεων των διζυγωτικών διδύμων (Butcher et al., 2006).

Σύμφωνα με μελέτες διδύμων που έχουν γίνει η κληρονομικότητα κυμαίνεται από 40% έως 80%, ενώ όταν οι εκτιμήσεις βασίζονται στο σύνολο των δεδομένων είναι περίπου 50%. Η επίδραση της κληρονομικότητας στη γενικευμένη νοητική ικανότητα αυξάνει με την πάροδο του χρόνου: από 20% στη βρεφική ηλικία αυξάνει σε 40% στην παιδική ηλικία και σε 60% στην ενήλικη ζωή (Plomin et al., 2002).

Μελέτη διδύμων ηλικίας 80 ετών ή μεγαλύτερων έδειξε ότι το ποσοστό επίδρασης της κληρονομικότητας στη γενικευμένη νοητική ικανότητα ήταν 62%, στη λεκτική ικανότητα 55%, στη χωρική ικανότητα 32%, στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών 62% και στη μνήμη 52% (McLearn et al., 1997).

Μία ακόμη μελέτη διδύμων υλοποιήθηκε στην Ολλανδία, την Αυστραλία και την Ιαπωνία. Χρησιμοποιήθηκαν δοκιμασίες μέτρησης του δείκτη νοημοσύνης, της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών² (χρόνος αντίδρασης και χρόνος ανίχνευσης του ερεθίσματος) και της μνήμης εργασίας. Τόσο η ταχύτητα επεξεργασίας όσο και η μνήμη εργασίας παίζουν σημαντικό ρόλο στην κατανόηση, το συλλογισμό, τον προγραμματισμό, τη μάθηση.

Το ποσοστό κληρονομικότητας του δείκτη νοημοσύνης (full scale-ευρείας κλίμακας) υπολογίστηκε σε 87% στην Ολλανδία, 83% στην Αυστραλία, 71% στην Ιαπωνία. Το ποσοστό κληρονομικότητας της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και της μνήμης εργασίας κυμαινόταν από 33-64%. Τέλος, βρέθηκε θετική συσχέτιση του δείκτη νοημοσύνης με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και τη μνήμη εργασίας (Wright, 2000).

Μία άλλη ευρείας κλίμακας μελέτη είναι η Μελέτη της πρώιμης ανάπτυξης διδύμων (TEDS- Twins Early Developmental Study) που πραγματοποιήθηκε στην Αγγλία (Oliver et al., 2006). Τα παιδιά που συμμετείχαν εξετάστηκαν σε ηλικία δύο,

² Η ταχύτητα επεξεργασίας αντανάκλα το γενικό ρυθμό με τον οποίο το άτομο ολοκληρώνει μια εργασία. Συμπεριλαμβάνει την ταχύτητα αντίληψης, την κωδικοποίηση, την επιλογή της απάντησης και τη μνημονική ανάκληση.

τριών, τεσσάρων, επτά, εννέα, δέκα και δώδεκα ετών. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι τόσο περιβαλλοντικοί όσο και γενετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο σχεδόν σε όλους τους τομείς της ανάπτυξης.

Συγκεκριμένα στην πρώιμη παιδική ηλικία (δύο, τρία και τέσσερα χρόνια ζωής) υπάρχει μέτρια γενετική και σημαντική περιβαλλοντική επιρροή για τις λεκτικές, τις μη λεκτικές και τις γενικές γνωσιακές ικανότητες. Στη μέση παιδική ηλικία, εξετάστηκε η ικανότητα για μάθηση και βρέθηκε ότι υπάρχει μεγάλη συμβολή της κληρονομικότητας και μικρή συμβολή του περιβάλλοντος στην ικανότητα των παιδιών στην ανάγνωση και στα μαθηματικά.

Επίσης βρέθηκε ότι όσον αφορά τη γλώσσα, η ανάπτυξη του λεξιλογίου και της γραμματικής εμφανίζουν γενετική επικάλυψη, δηλαδή ελέγχονται από κοινούς γενετικούς παράγοντες. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώνει την υπόθεση που διατυπώνεται σήμερα από τους επιστήμονες με βάση την οποία η ίδια ομάδα γονιδίων επηρεάζει τις περισσότερες γνωσιακές ικανότητες αλλά και τις διαταραχές. Με άλλα λόγια τα γονίδια που σχετίζονται με μια συγκεκριμένη γνωσιακή ικανότητα, π.χ. τη χωρική ικανότητα, είναι πιθανό να σχετίζονται και με άλλες γνωσιακές ικανότητες, όπως π.χ. η μνήμη.

Σήμερα εξετάζεται η πιθανότητα ύπαρξης αλληλουχιών (τμημάτων) DNA που δρουν στο πλαίσιο πολυγονιδιακών συστημάτων, οδηγώντας στην εμφάνιση ποσοτικής διακύμανσης σε ένα φαινότυπο. Αυτά τα τμήματα DNA λέγονται γενετικοί τόποι ποσοτικών χαρακτηριστικών (QTL-quantitative trait loci). Οι γενετικοί αυτοί τόποι δεν αντιστοιχούν απαραίτητα σε γονίδια. Ευθύνονται τόσο για τη φυσιολογική διακύμανση μιας ικανότητας ή ενός χαρακτηριστικού, όσο και για την εμφάνιση κάποιας διαταραχής. Υπάρχουν βέβαια και μονογονιδιακές διαταραχές, αυτές όμως είναι σχετικά λίγες (Butcher, 2006).

4.3 Γονίδια που σχετίζονται με τις γνωσιακές διεργασίες

α. Μελέτες σε ανθρώπους

Η πρόοδος της γενετικής επιτρέπει στους επιστήμονες να εξετάσουν την πιθανότητα συσχέτισης κάποιων γονιδίων με τις γνωσιακές διεργασίες. Ένα από αυτά είναι το γονίδιο που ελέγχει τη σύνθεση της κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης, ενός ενζύμου που αποδομεί το νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνη στον εγκέφαλο. Έχει συσχετιστεί με τις λειτουργίες του προμετωπιαίου φλοιού, δηλαδή με το γνωσιακό έλεγχο και τις εκτελεστικές λειτουργίες, όπως είναι ο προγραμματισμός, η στοχοθέτηση, η εναρμόνιση των σκέψεων και της συμπεριφοράς με τα εσωτερικά κίνητρα, η πρόβλεψη των συνεπειών των πράξεων κλπ. Επίσης, η μνήμη εργασίας είναι γνωστό ότι ελέγχεται από τον προμετωπιαίο φλοιό.

Η κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση δεν είναι το μόνο ένζυμο που μειώνει τα επίπεδα ντοπαμίνης στη σύναψη. Ο ρόλος της είναι ίσως πιο σημαντικός στον προμετωπιαίο φλοιό γιατί εκεί δεν υπάρχει σε μεγάλη ποσότητα μια άλλη πρωτεΐνη, ο μεταφορέας ντοπαμίνης, που διαμεσολαβεί την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης στο προσυναπτικό κύτταρο και έτσι μειώνονται τα επίπεδά της στη σύναψη. Ο μεταφορέας ντοπαμίνης βρίσκεται σε μεγάλη ποσότητα σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, όπως τα βασικά γάγγλια, όπου η κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση έχει δευτερεύοντα ρόλο (Goldberg et al., 2004).

Το γονίδιο που ελέγχει τη σύνθεση της κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22 (22q11). Ένα αλληλόμορφο του γονιδίου που προκύπτει από αντικατάσταση μίας βάσης (γουανίνη) από μία άλλη (αδενίνη) στην αλληλουχία του DNA, οδηγεί στην αντικατάσταση ενός αμινοξέος από ένα άλλο

(συγκεκριμένα της βαλίνης από μεθειονίνη) στο ένζυμο, με αποτέλεσμα την αλλαγή της δραστηριότητάς του. Το ένζυμο που περιέχει βαλίνη είναι πιο σταθερό, πιο δραστικό κι ευθύνεται για μεγαλύτερη αποδόμηση ντοπαμίνης σε σχέση με το ένζυμο που περιέχει μεθειονίνη (Goldberg et al., 2004).

Ο Egan (2001) προσπάθησε να καθορίσει τη σχέση του γονιδίου της κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης με τις γνωσιακές διεργασίες του προμετωπιαίου φλοιού και με τη μνήμη εργασίας σε ένα δείγμα που περιλάμβανε ασθενείς με σχιζοφρένεια, τους υγιείς αδελφούς τους και υγιή άτομα (ομάδα ελέγχου). Βρήκε ότι τα άτομα με δύο αλληλόμορφα του γονιδίου που κωδικοποιούσε τη μορφή της πρωτεΐνης με μεθειονίνη είχαν καλύτερες επιδόσεις και τα άτομα που δεν είχαν καθόλου το γονίδιο αυτό είχαν τις χειρότερες επιδόσεις. Ο ερευνητής συμπέρανε ότι το γονίδιο που ευθύνεται για τη σύνθεση του λιγότερο δραστικού ενζύμου επιτρέπει μεγαλύτερη διαθεσιμότητα ντοπαμίνης στη σύναψη και σχετίζεται με καλύτερες επιδόσεις.

Επιπλέον, διαπίστωσε ότι υπήρχε σημαντικά αυξημένη μεταβίβαση του γονιδίου που κωδικοποιεί το πιο δραστικό ένζυμο στους σχιζοφρενείς απογόνους των οικογενειών που μελετούσε. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το γονίδιο που κωδικοποιεί το πιο δραστικό ένζυμο οδηγεί σε εντονότερο καταβολισμό ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο λοβό και με τον τρόπο αυτό επηρεάζει τις γνωσιακές λειτουργίες και αυξάνει τον κίνδυνο σχιζοφρένειας.

Στο ίδιο δείγμα ο Goldberg (2003) επιχείρησε να δείξει τη συσχέτιση του γονότυπου της κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης με την επίδοση στη δοκιμασία N-Back , μια πιο ειδική δοκιμασία ελέγχου της μνήμης εργασίας και των εκτελεστικών γνωσιακών διεργασιών. Η δοκιμασία αυτή είναι μία εκδοχή της δοκιμασίας continuous performance test-CPT. Κατά τη δοκιμασία N-Back παρουσιάζεται στο υποκείμενο μια σειρά από γράμματα ή αριθμούς, ένα τη φορά. Το μήκος της σειράς

των συμβόλων ποικίλλει (N σύμβολα). Έπειτα παρουσιάζονται στους συμμετέχοντες καινούρια σύμβολα και καλούνται να απαντήσουν αν τα νέα δεδομένα ταιριάζουν με τα προηγούμενα δεδομένα. Π.χ. μπορεί να ξαναεμφανιστεί ένα σύμβολο της αρχικής σειράς και ο συμμετέχων να ερωτηθεί ποιο ήταν το αμέσως προηγούμενο σύμβολο στη σειρά (ένα πίσω, 1-back), το προ-προηγούμενο σύμβολο στη σειρά (δύο πίσω, 2-back) κ.ο.κ. Άρα το υποκείμενο καλείται να θυμηθεί N σύμβολα προς τα πίσω (N-back).

Η έρευνα του Goldberg έδειξε ότι οι επιδόσεις στη δοκιμασία αυτή σχετίζονται με το γονότυπο της κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράσης. Τα άτομα με δύο αλληλόμορφα του γονιδίου που ελέγχει τη σύνθεση του ενζύμου που περιέχει βαλίνη είχαν τις χειρότερες επιδόσεις ενώ τα άτομα με δύο αλληλόμορφα του γονιδίου που κωδικοποιεί το ένζυμο με τη μεθειονίνη είχαν τις καλύτερες επιδόσεις.

Η Diamond (2004) μελέτησε τις επιδόσεις 39 παιδιών (τα περισσότερα κάτω από δώδεκα ετών) σε γνωσιακές δοκιμασίες που εξαρτώνται από τη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού. Και αυτή διαπίστωσε ότι τα παιδιά που είχαν στο γονότυπό τους δύο αλληλόμορφα που κωδικοποιούν τη μορφή του ενζύμου με τη μεθειονίνη είχαν καλύτερες επιδόσεις σε σχέση με τα παιδιά που είχαν δύο αλληλόμορφα που κωδικοποιούσαν τη μορφή του ενζύμου με τη βαλίνη. Επίσης διαπίστωσε ότι η ύπαρξη του αλληλόμορφου μεθειονίνης δεν επηρεάζει το δείκτη νοημοσύνης ή άλλες γνωσιακές διεργασίες που δεν εξαρτώνται από τον προμετωπιαίο φλοιό.

Ένας δεύτερο γονίδιο που ενδέχεται να παίζει ρόλο στις γνωσιακές διεργασίες είναι το γονίδιο του υποδοχέα σεροτονίνης τύπου 5-HT_{2A}, το οποίο συσχετίστηκε πρόσφατα με τη λεκτική επεισοδική μνήμη σε μια δοκιμασία που συμπεριελάμβανε ανάκληση σύντομων λιστών λέξεων μετά από πέντε και τριάντα λεπτά. Τα άτομα που ήταν ομόζυγα για ένα αλληλόμορφο του γονιδίου (το αλληλόμορφο ιστιδίνης) είχαν

σημαντικά καλύτερες επιδόσεις σε σχέση με τα άτομα που έφεραν το ένα λιγότερο συχνό αλληλόμορφο (το αλληλόμορφο τυροσίνης). Ωστόσο η συσχέτιση της μνήμης με τον υποδοχέα σεροτονίνης δεν ήταν αναμενόμενη, καθώς η χορήγηση αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης δεν σχετίζεται με μεταβολές στη μνήμη (Goldberg, 2004).

Ένα ακόμη γονίδιο που έχει συσχετιστεί με τις γνωσιακές διεργασίες και συγκεκριμένα με τη γλώσσα, είναι το γονίδιο FOXP2, που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7q31. Μια σπάνια μετάλλαξη στο γονίδιο επιδρά αρνητικά στη ανάπτυξη της γλώσσας, όπως διαπιστώθηκε από τη μελέτη μιας οικογένειας της Αγγλίας, κάποια από τα μέλη της οποίας έφεραν το μεταλλαγμένο γονίδιο. Περίπου τα μισά μέλη της οικογένειας αυτής είχαν ελλείμματα στην άρθρωση, στην κατανόηση και στην εκφορά του λόγου. Χαρακτηριστικά ήταν τα ελλείμματα που εμφάνιζαν στη γραμματική. Φαίνεται ότι για τη φυσιολογική ανάπτυξη του λόγου απαιτούνται δύο λειτουργικά αλληλόμορφα του γονιδίου αυτού (Enard et al., 2002; Goldberg, 2004).

β. Μελέτες σε τρωκτικά

Στα τρωκτικά, έχει μελετηθεί ο ρόλος του γονιδίου που ελέγχει τη σύνθεση του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF). Έχει βρεθεί ότι ο συγκεκριμένος νευροτροφικός παράγοντας παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη μακρόχρονη ενδυνάμωση και τη λειτουργία του ιπποκάμπου. Με αυτό τον τρόπο επηρεάζει την επεισοδική μνήμη (Goldberg et al., 2004).

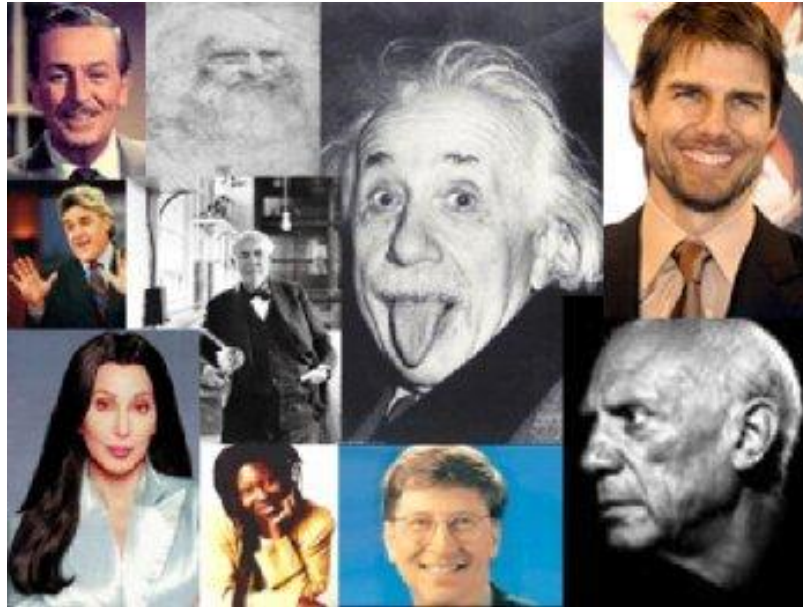
Μπορεί λοιπόν να περιμένει κανείς ότι αλλαγή του γονότυπού του είναι πιθανόν να έχει επιπτώσεις στη μνήμη και τη μάθηση. Ο Egan (2003) μελέτησε τις λειτουργικές επιπτώσεις της αντικατάστασης βαλίνης από μεθειονίνη στο μόριο του

νευροτροφικού παράγοντα (που προκύπτει λόγω αλλαγής στην αλληλουχία των βάσεων του αντίστοιχου γονιδίου). Καλλιέργειες ιπποκάμπιων νευρώνων τρωκτικών έδειξαν ότι το γονίδιο που κωδικοποιεί την παραλλαγή του νευροτροφικού παράγοντα με τη βαλίνη ευνοεί περισσότερο τις επιδράσεις του στη νευρωνική πλαστικότητα (μέσω αύξησης της ενδοκυττάριας διακίνησης και έκκρισής του).

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα γονίδια που σχετίζονται με τις γνωσιακές λειτουργίες παίρνουμε από τη μελέτη διαταραχών με γνωσιακό φαινότυπο.

4. 4 Διαταραχές με γνωσιακό φαινότυπο

α. Δυσλεξία



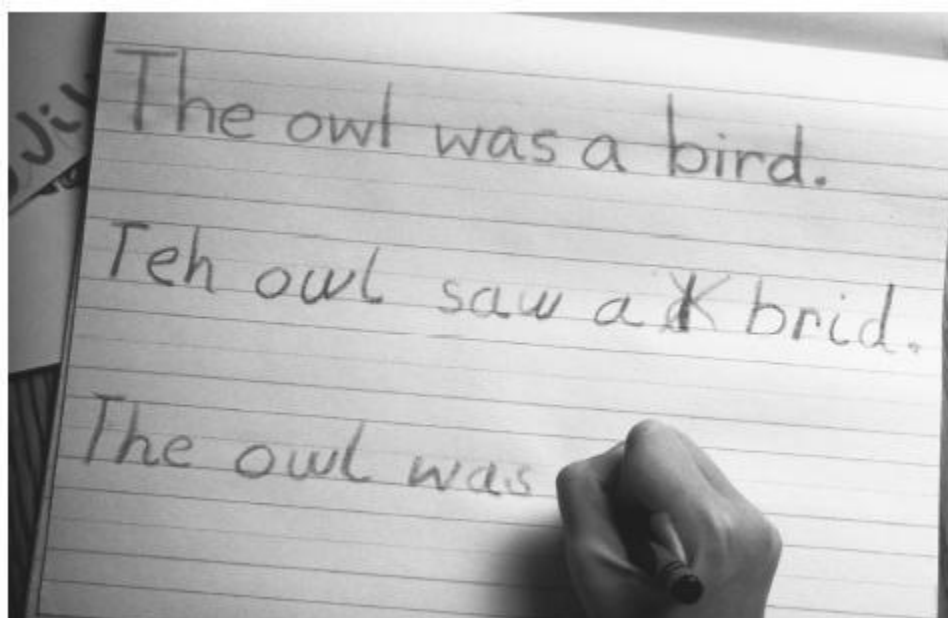
Διάσημοι δυσλεκτικοί

Η δυσλεξία είναι μία διαταραχή του λόγου με αμιγώς γνωσιακό φαινότυπο. Ο γνωσιακός φαινότυπος της δυσλεξίας είναι φωνολογικός. Εξαρτάται κυρίως από την ακρίβεια και την ταχύτητα αναγνώρισης μιας λέξης. Οι δυσλεκτικοί δυσκολεύονται να διαβάσουν ψευδο-λέξεις κι έχουν μειωμένη ικανότητα να αναγνωρίζουν φωνήματα, δηλαδή τους ήχους που παράγουμε με το λόγο και που αντιστοιχούν αδρά με τους ήχους των γραμμάτων της αλφαβήτου (Flint, 1999).

Η ανάγνωση είναι μια σχετικά πρόσφατη εξέλιξη στην ιστορία του ανθρώπου. Για το λόγο αυτό, η δυσλεξία δεν είναι πιθανό να οφείλεται σε δυσλειτουργία ενός συγκεκριμένου γονιδίου. Είναι πιο πιθανό να οφείλεται στη δυσλειτουργία νευρωνικού δικτύου που σχετίζεται με τη γλώσσα (Goldberg, 2004).

Έχει αναφερθεί ότι, σύμφωνα με ευρήματα λειτουργικών νευροαπεικονιστικών τεχνικών, στους άντρες με δυσλεξία δεν υπάρχει η ισχυρή λειτουργική σύνδεση μεταξύ της αριστερής γωνιώδους έλικας (left angular gyrus) και άλλων περιοχών του αριστερού ημισφαιρίου που σχετίζονται με τη φυσιολογική ανάγνωση (Flint, 1999).

Πολλές μελέτες υποδεικνύουν ότι γονίδια στα χρωμοσώματα 2,3,6,15,18 σχετίζονται με την ανάγνωση. Ο Fisher (2002) μελέτησε οικογένειες παιδιών με δυσλεξία και ζευγάρια διδύμων όπου τουλάχιστον ο ένας είχε το πρόβλημα. Συσχέτισε ένα γενετικό τόπο στο χρωμόσωμα 6 με την αποκωδικοποίηση των φωνημάτων (phonological decoding-αντιστοιχία γραπτού λόγου με φωνήματα) και την ορθογραφία και ένα γενετικό τόπο στο χρωμόσωμα 18 με την ανάγνωση λέξεων και την αναγνώριση των φωνημάτων (phoneme awareness-αναγνώριση φωνημάτων όταν τα ακούμε) (Goldberg, 2004).



Ένα παιδί με δυσλεξία μαθαίνει να γράφει

β. Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητα



Τα παιδιά με ΔΕΠΥ έχουν ελλείμματα στην προσοχή

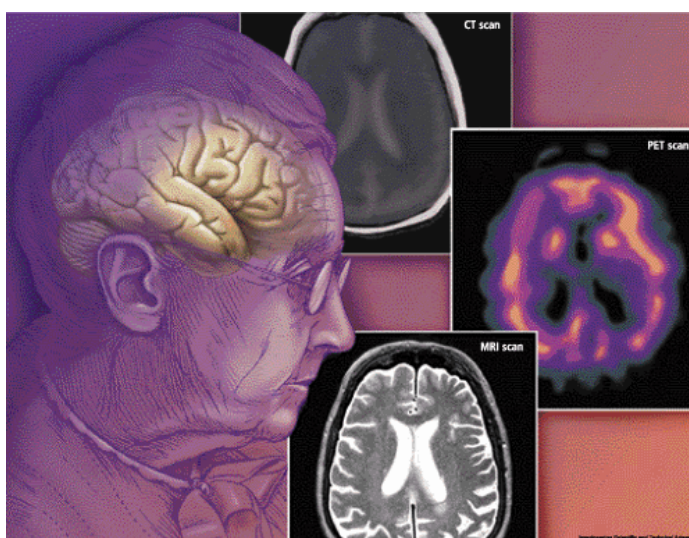
Μια άλλη διαταραχή που έχει μελετηθεί είναι η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας. Αυτή η διαταραχή έχει συσχετιστεί με τη ντοπαμίνη λόγω της αποτελεσματικότητας των ντοπαμινεργικών φαρμάκων στην αντιμετώπιση της παρορμητικής συμπεριφοράς. Πολλοί ερευνητές επιχείρησαν να συσχετίσουν τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας με τα γονίδια που σχετίζονται με τη ντοπαμίνη όπως είναι αυτά που ελέγχουν τη σύνθεση του υποδοχέα ντοπαμίνης τύπου 4 (DRD4) και του μεταφορέα ντοπαμίνης (DAT).

Ο Loo εξέτασε παιδιά με τη διαταραχή χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία continuous performance test-CPT. Διαπίστωσε ότι παιδιά με τη διαταραχή που ήταν ομόζυγα για μια συγκεκριμένη μορφή ενός λειτουργικού αλληλόμορφου του γονιδίου του μεταφορέα της ντοπαμίνης(10-repeat sequence) είχαν χειρότερες επιδόσεις σε μια δοκιμασία εγρήγορσης σε σχέση με παιδιά που είχαν άλλα αλληλόμορφα αυτού του γονιδίου. Αυτό το αλληλόμορφο θεωρείται ότι σχετίζεται με αυξημένη

διαθεσιμότητα του μεταφορέα της ντοπαμίνης με αποτέλεσμα τη μείωση της ντοπαμίνης στη σύναψη. Τα φάρμακα που αναστέλλουν τον μεταφορέα ντοπαμίνης βελτιώνουν την επίδοση σε αυτή τη δοκιμασία (Goldberg et al., 2004).

Το γονίδιο του υποδοχέα της ντοπαμίνης τύπου DRD4 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11p15.5. Ένα συγκεκριμένο αλληλόμορφο (7-repeat) έχει θεωρηθεί παράγοντας ευαλωτότητας για τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας. Ο Swanson (2000) εξέτασε παιδιά με το αλληλόμορφο αυτό χρησιμοποιώντας μια δοκιμασία αξιολόγησης διαφόρων δεικτών της προσοχής (προσανατολισμός προσοχής, επιλογή ερεθίσματος, διαδικασίες ελέγχου). Αντίθετα με τις προβλέψεις, η ομάδα των παιδιών που έφερε το αλληλόμορφο είχε φυσιολογικές επιδόσεις, ενώ αντίθετα τα παιδιά που δεν έφεραν το αλληλόμορφο επέδειξαν τα αναμενόμενα ελλείμματα (πιο αργές επιδόσεις και με μεγαλύτερες διακυμάνσεις). Οι ερευνητές πρότειναν ότι το συγκεκριμένο γονίδιο ίσως σχετίζεται με συμπεριφορικά και όχι γνωσιακά συμπτώματα του συνδρόμου.

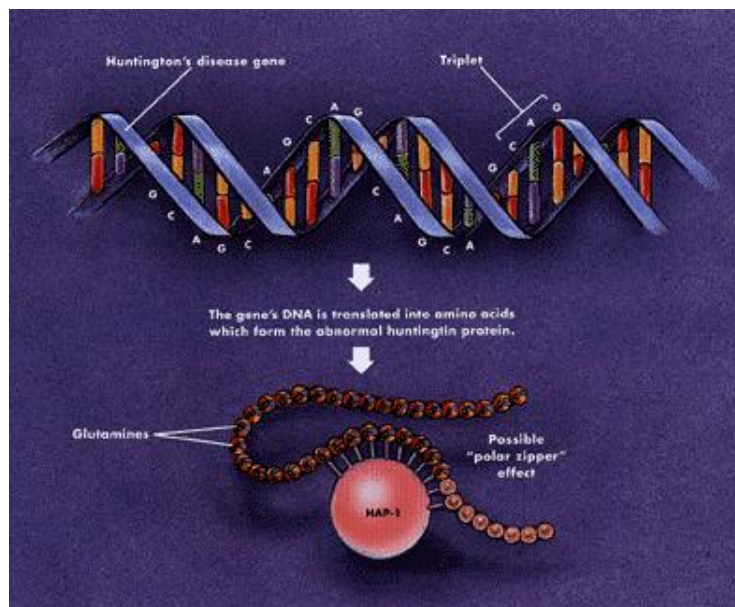
γ. Άνοιες



Ο εγκέφαλος ενός ατόμου με άνοια, όπως απεικονίζεται με Αξονική Τομογραφία, Μαγνητική Τομογραφία και Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων

Στην άνοια τύπου Alzheimer υπάρχει προοδευτική έκπτωση της μνημονικής λειτουργίας. Η επικρατούσα θεωρία σχετικά με την παθογένεια είναι ότι υπερπαράγεται β-αμυλοειδές στο νευρικό ιστό, μια πρωτεΐνη που συσσωρεύεται και προκαλεί τον κυτταρικό θάνατο. Σε ασθενείς που εμφανίζουν νόσο Alzheimer πρώιμης έναρξης (πριν το 65^ο έτος), έχουν βρεθεί μεταλλάξεις σε γονίδια που ελέγχουν τη σύνθεση και τη διακίνηση του αμυλοειδούς (συγκεκριμένα στο γονίδιο που ελέγχει τη σύνθεση της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς, στο χρωμόσωμα 21 και στα γονίδια δύο πρωτεϊνών, της προσενιλίνης 1 και 2, που βρίσκονται στα χρωμοσώματα 14 και 1 αντίστοιχα). Η νόσος Alzheimer όψιμης έναρξης έχει συσχετιστεί με το γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης Ε στο χρωμόσωμα 19.

Μια άλλη μορφή άνοιας, η μετωποκροταφική άνοια, εμφανίζεται αρχικά με διαταραχές στη συμπεριφορά και στην προσωπικότητα κι ακολουθεί η γνωσιακή έκπτωση. Στους πάσχοντες έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο ταυ (tau) που οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο, ωστόσο δεν αρκούν για να εξηγήσουν όλο το εύρος των φαινοτυπικών εκδηλώσεων (Flint, 1999).

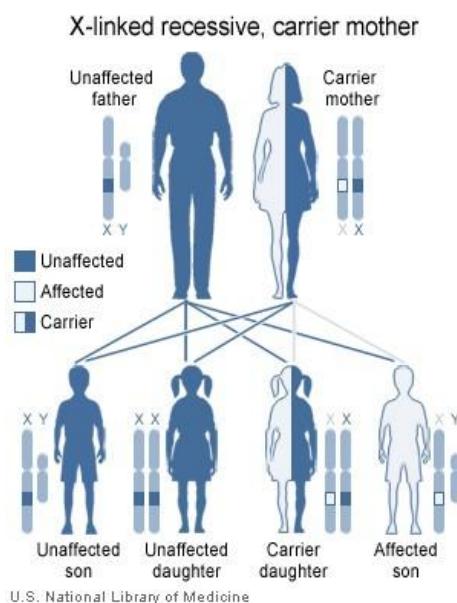


Το γονίδιο που ευθύνεται για τη νόσο Huntington

Η νόσος Huntington, μια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή που οδηγεί μεταξύ άλλων σε γνωσιακή έκπτωση (προοδευτικά εξελισσόμενη σε άνοια), οφείλεται σε μετάλλαξη ενός συγκεκριμένου γονιδίου, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 4p16.3. Συνίσταται σε αυξημένο αριθμό επαναλήψεων της τριπλέτας βάσεων κυτοσίνη-αδενίνη-γουανίνη (CAG) στην αλληλουχία του DNA. Το υπεύθυνο γονίδιο κωδικοποιεί τη σύνθεση της πρωτεΐνης χαντιγκτίνης. Ένα αλληλόμορφο αυτού του γονιδίου αρκεί για να εκδηλωθεί η νόσος (Βασιλόπουλος, 2003; Flint, 1999).

ε. Μυϊκή δυστροφία Duchenne

Η μυϊκή δυστροφία Duchenne είναι μια μυοπάθεια που κληρονομείται με φυλοσύνδετο τρόπο (δηλαδή το υπεύθυνο γονίδιο βρίσκεται στο X χρωμόσωμα, συγκεκριμένα στο Xp21). Τα προσβεβλημένα άτομα εμφανίζουν μυϊκή αδυναμία και ατροφία. Η νόσος μπορεί να προσβάλλει και το μυοκάρδιο με αποτέλεσμα καρδιακή ανεπάρκεια (Βασιλόπουλος, 2003).



Ο τρόπος μεταβίβασης της Μυϊκής Δυστροφίας Duchenne

Το ένα τρίτο των ασθενών έχουν γνωσιακά ελείμματα σε σχέση με φυσιολογικά παιδιά της ίδιας ηλικίας και σε σχέση με συνομήλικα παιδιά που πάσχουν από άλλες νευρομυϊκές διαταραχές. Η πάθηση οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που ελέγχει τη σύνθεση της πρωτεΐνης δυστροφίνης. Φαίνεται ότι επηρεάζονται περισσότερο οι λεκτικές και όχι τόσο οι μη λεκτικές ικανότητες. Έχει επίσης βρεθεί ότι μετάλλαξη στο γονίδιο της δυστροφίνης σχετίζεται με νοητική υστέρηση, αν και άλλοι ερευνητές αμφισβητούν αυτό το εύρημα (Flint, 1999).

στ. Σύνδρομο Νοητικής Υστέρησης

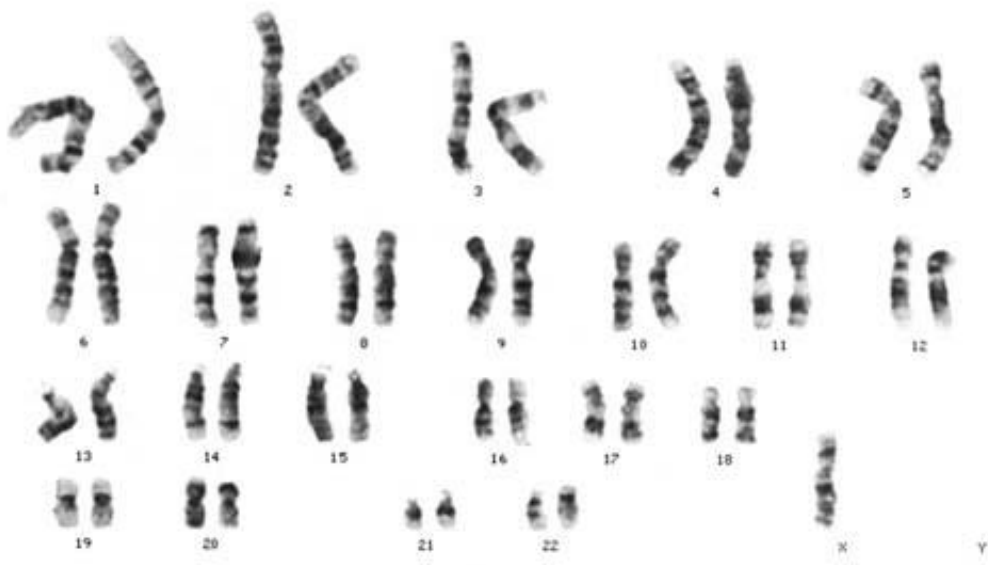
Τα σύνδρομα νοητικής υστέρησης έχουν γνωσιακό φαινότυπο, χωρίς αυτός να είναι ειδικός (συνήθως περιλαμβάνει κι άλλες δυσλειτουργίες). Το σύνδρομο του εύθραυστου Χ οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου FMR και συνίσταται σε μια αύξηση του αριθμού των επαναλήψεων μιας τριπλέτας βάσεων στην αλληλουχία του DNA. Το γονίδιο FMR δεν κωδικοποιεί για πρωτεΐνη αλλά για ένα μόριο RNA του οποίου η ακριβής λειτουργία δεν είναι γνωστή. Το σύνδρομο Down ή τρισωμία 21 είναι η συχνότερη μορφή νοητικής υστέρησης. Στην περίπτωση αυτή υπάρχει πλεόνασμα ενός χρωμοσώματος (τρία χρωμοσώματα αντί για δύο) στο 21^ο ζεύγος χρωμοσωμάτων (Flint, 1999).

Το σύνδρομο Williams είναι σύνδρομο νοητικής υστέρησης που οφείλεται σε απώλεια τμήματος του χρωμοσώματος 7q. Όταν τα παιδιά με σύνδρομο Williams συγκρίνονται με συνομήλικα παιδιά παρόμοιου δείκτη νοημοσύνης (με σύνδρομο Down) διαπιστώνεται ότι έχουν διατηρήσει τις συντακτικές και λεκτικές τους ικανότητες αλλά έχουν μειωμένες οπτικές και αντιληπτικές ικανότητες. Ωστόσο

φαίνεται ότι οι συντακτικές τους ικανότητες είναι χειρότερες από αυτές φυσιολογικών παιδιών (Flint, 1999).

ζ. Σύνδρομο Turner

Το σύνδρομο Turner οφείλεται σε μονοσωμία όλου ή τμήματος του X χρωμοσώματος (υπάρχει μόνο ένα X χρωμόσωμα στο γονότυπο).

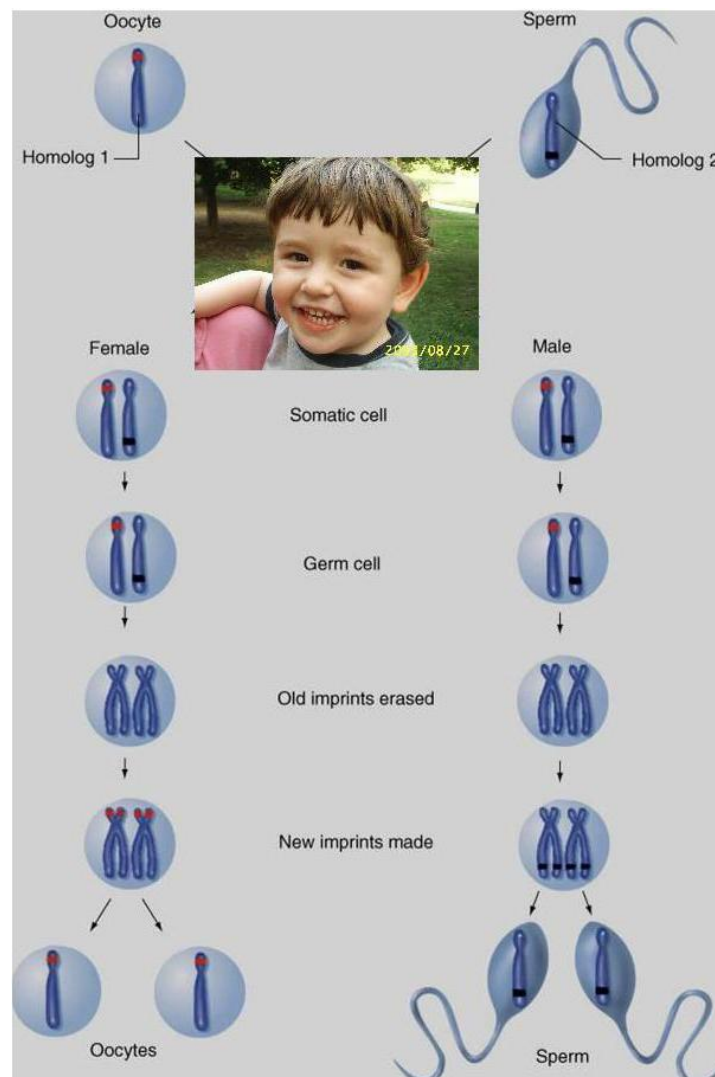


Καρνότυπος ατόμου με σύνδρομο Turner

Δεν είναι ένα σύνδρομο νοητικής υστέρησης, αν και τα επίπεδα του δείκτη νοημοσύνης στα προσβεβλημένα άτομα είναι χαμηλότερα από το φυσιολογικό. Μια μελέτη διδύμων, έδειξε ότι το μέλος του ζεύγους που είχε το σύνδρομο είχε δείκτη νοημοσύνης μειωμένο κατά 18 μονάδες σε σχέση με το υγιές μέλος του ζεύγους. Ήδη από τη δεκαετία του '60 έχει αναφερθεί ότι οι γυναίκες με αυτό το σύνδρομο έχουν ένα ειδικό έλλειμμα σε μη λεκτικές ικανότητες και στην ικανότητα του προσανατολισμού στο χώρο (spatial functioning), δηλαδή σε ικανότητες που αποδίδονται στη λειτουργία του μη επικρατούντος ημισφαιρίου.

Ο Skuse θέλησε να μελετήσει τις διαφορές των παιδιών με σύνδρομο Turner των οποίων το X χρωμόσωμα είχε μητρική προέλευση σε σχέση με τα παιδιά των οποίων το X χρωμόσωμα είχε πατρική προέλευση. Χρησιμοποίησε δοκιμασίες υπολογισμού του δείκτη νοημοσύνης και δοκιμασίες συμπεριφορικής αναστολής. Οι επιδόσεις των παιδιών που είχαν X χρωμόσωμα πατρικής προέλευσης ήταν καλύτερες από τις επιδόσεις των παιδιών με X χρωμόσωμα μητρικής προέλευσης. Επίσης τα παιδιά με X χρωμόσωμα πατρικής προέλευσης είχαν εξίσου καλές επιδόσεις με φυσιολογικά παιδιά στη δοκιμασία συμπεριφορικής αναστολής. Ο ερευνητής συμπέρανε ότι υπάρχει ένα γονίδιο που ελέγχει την «κοινωνική νόηση»(αναστολή παρορμήσεων) στο X χρωμόσωμα, το οποίο εκφράζεται μόνο στο χρωμόσωμα πατρικής προέλευσης λόγω γενωμικής αποτύπωσης (Flint, 1999).

4.5 Γενωμική Αποτύπωση



Η γενωμική αποτύπωση

Με τον όρο «γενωμική αποτύπωση» αναφερόμαστε στο φαινόμενο κατά το οποίο ένα γονίδιο εκφράζεται ή όχι ανάλογα με το αν είναι μητρικής ή πατρικής προέλευσης. Υπενθυμίζεται ότι στο γενετικό υλικό υπάρχουν δύο αλληλόμορφα για κάθε γονίδιο. Αν ένα γονίδιο είναι αποτυπωμένο, τότε εκφράζεται μόνο το ένα ή το άλλο αλληλόμορφο, ανάλογα με το αν κληρονομήθηκε από τη μητέρα ή τον πατέρα. Κάποια γονίδια εκφράζονται μόνο όταν είναι μητρικής προέλευσης και κάποια άλλα

μόνο όταν είναι πατρικής προέλευσης. Τα γονίδια που έχουν υποστεί μητρική αποτύπωση (maternal genomic imprinting) είναι σιωπηλά όταν κληρονομούνται από τη μητέρα, αλλά ενεργά όταν κληρονομούνται από τον πατέρα. Το αντίστροφο ισχύει για τα γονίδια που έχουν υποστεί πατρική αποτύπωση.

Τα αποτυπωμένα γονίδια σχετίζονται με την εμφάνιση νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών (όπως η διπολική διαταραχή, η επιληψία, ο αυτισμός, η σχιζοφρένεια κ.α.) (Goos, 2006).

Γενικά, τα αποτυπωμένα γονίδια παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Σύμφωνα με ευρήματα από πειράματα σε ποντίκια, το γενετικό υλικό πατρικής προέλευσης συνεισφέρει περισσότερο στην ανάπτυξη του μέσου και βασικού πρόσθιου εγκεφάλου, του υποθαλάμου, των πυρήνων του διαφράγματος, του βασικού πυρήνα της τελικής ταινίας και της μέσης προοπτικής περιοχής. Το γενετικό υλικό μητρικής προέλευσης συνεισφέρει περισσότερο στην ανάπτυξη του ραβδωτού σώματος και του φλοιού. Τα κύτταρα που εκφράζουν μητρικά γονίδια αυξάνουν σε αριθμό από τον οπτικό φλοιό προς τον μετωπιαίο φλοιό.

Η Goos (2006), θέλοντας να διαπιστώσει κατά πόσο αυτό ισχύει και στους ανθρώπους, συνέκρινε τις επιδόσεις γονέων και παιδιών σε δοκιμασίες εκτίμησης της λειτουργίας του φλοιού του εγκεφάλου (χρησιμοποιήθηκαν δοκιμασίες που εξέταζαν τη λειτουργία του οπτικού, του κροταφικού, του βρεγματικού και του μετωπιαίου λοβού).

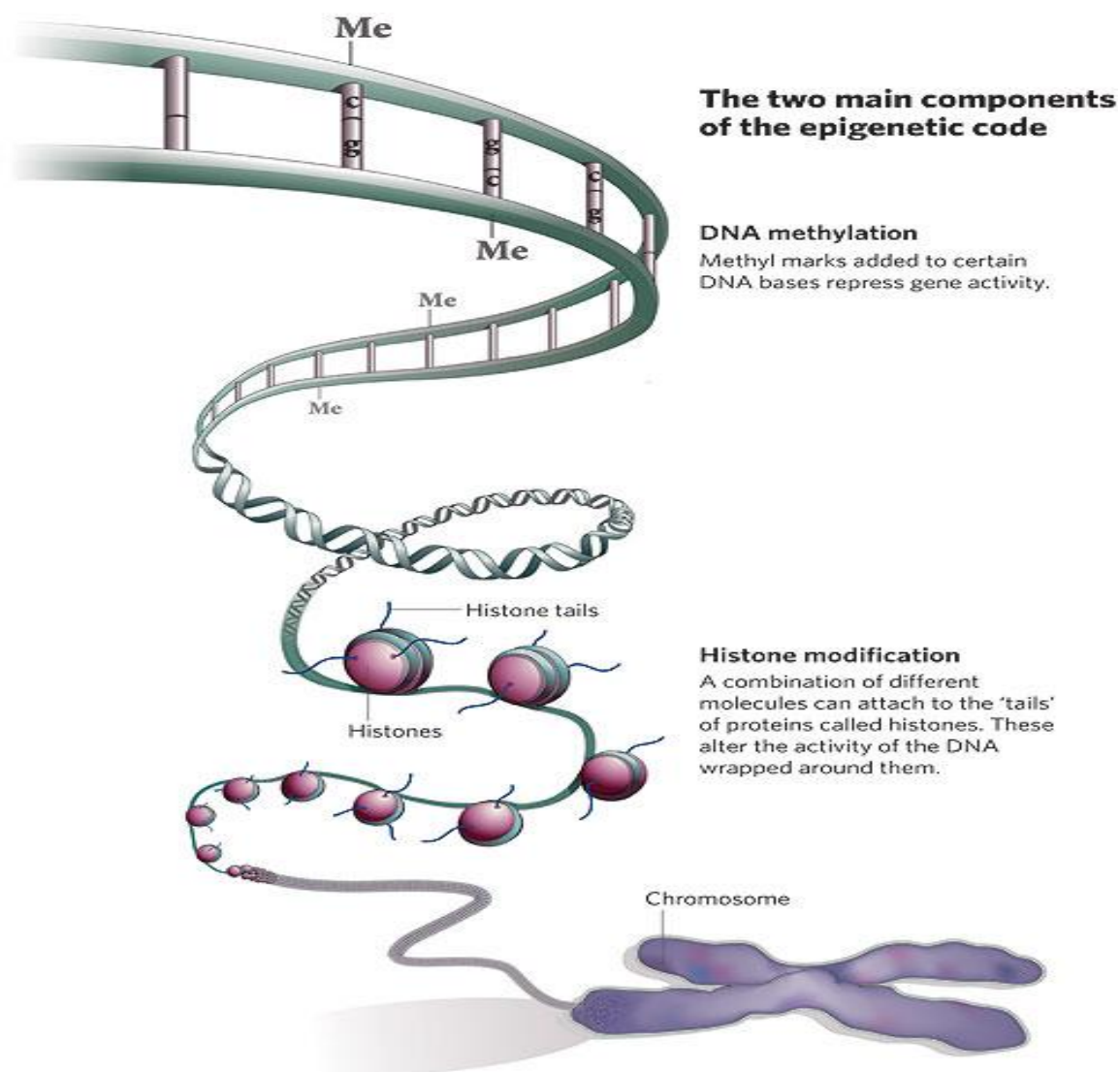
Διαπίστωσε ότι οι επιδόσεις των παιδιών συσχετίζονταν πιο ισχυρά με τις επιδόσεις των μητέρων τους και όχι με τις επιδόσεις των πατέρων τους. Οι επιδόσεις των μητέρων προέβλεπαν τις επιδόσεις των παιδιών στις δοκιμασίες εκτίμησης της λειτουργίας όλων των λοβών του εγκεφάλου, εκτός από τον οπτικό λοβό, όπου τόσο

οι επιδόσεις της μητέρας όσο και οι επιδόσεις του πατέρα ήταν ισοδύναμοι
προβλεπτικοί δείκτες για τις επιδόσεις των παιδιών

Σήμερα πιστεύεται ότι η γενωμική αποτύπωση προκαλείται με επιγενετικούς
μηχανισμούς, οι οποίοι μεταβάλλουν τη δομή του DNA χωρίς να μεταβάλλουν την
αλληλουχία του.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Επιγενετικοί μηχανισμοί ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης



Επιγενετικοί Μηχανισμοί

Οι πρώιμες εμπειρίες της ζωής έχουν μια σημαντική επίδραση στη συμπεριφορά και στη νόηση τόσο στην παιδική ηλικία όσο και στην ενήλικη ζωή. Η επίδραση αυτή επιτυγχάνεται μέσω ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης. Πως όμως οι

εμπειρίες της πρώιμης ζωής επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων προκαλώντας μακροπρόθεσμες μεταβολές στο φαινότυπο του οργανισμού;

Σήμερα οι επιστήμονες πιστεύουν ότι αυτό συμβαίνει μέσω μεταβολών που αφορούν τη δομή του DNA και όχι την αλληλουχία των βάσεων στο μόριό του. Οι μεταβολές αυτές προκαλούνται με επιγενετικούς μηχανισμούς (Colvis et al., 2005; Tsankova et al., 2007).

Πρόκειται για τους ίδιους μηχανισμούς που ενεργοποιούνται κατά την εμβρυογένεση, όταν συμβαίνει η διαφοροποίηση των κυττάρων. Η κυτταρική διαφοροποίηση είναι η διαδικασία της εξειδίκευσης των κυττάρων με σκοπό να επιτελέσουν επιμέρους λειτουργίες. Επιτυγχάνεται μέσω ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης ούτως ώστε σε κάθε κύτταρο να εκφράζονται μόνο τα γονίδια που είναι απαραίτητα κι όχι όλα τα γονίδια του γενετικού υλικού. Έτσι δίνεται η δυνατότητα σε κύτταρα με τον ίδιο γονότυπο να εκδηλώσουν διαφορετικό φαινότυπο.

Ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους επιτυγχάνεται είναι η σύνδεση ομάδων μεθυλίου (μεθυλίωση) στην αλυσίδα του DNA και συγκεκριμένα στην αλληλουχία βάσεων κυτοσίνη-γουανίνη. Στον πυρήνα των κυττάρων η αλυσίδα του DNA περιελίσσεται σε διπλό βρόχο γύρω από τις πρωτεΐνες (ιστόνες) που είναι συνδεδεμένες με αυτό. Για να γίνει η μεταγραφή των γονιδίων πρέπει να ξεδιπλωθεί η αλυσίδα του DNA.

μηχανισμών. Υπενθυμίζεται ότι οι «καλές» μητέρες επιδεικνύουν περισσότερες καλές μητρικές συμπεριφορές (γλείψιμο, περιποίηση, θηλασμός με αψιδωτή ράχη) προς το νεογνό, σε σχέση με τις «κακές» μητέρες. Αυτές οι διαφορές στη μητρική συμπεριφορά διαρκούν για την πρώτη εβδομάδα της ζωής των νεογνών. Οι απόγονοι των «καλών» μητέρων βιώνουν λιγότερο stress όταν εκτίθενται σε καινούριο περιβάλλον και εμφανίζουν καλύτερη ρύθμιση (feed-back) του υποθάλαμο-υποφυσιακού άξονα σε σχέση με τους απογόνους των «κακών» μητέρων.

Αυτές οι αποκρίσεις στο stress σχετίζονται με τους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο. Οι ενήλικοι απόγονοι «κακών» μητέρων έχουν μειωμένα επίπεδα υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο σε σχέση με τους απογόνους των «καλών» μητέρων. Η αμοιβαία αντικατάσταση των νεογνών μετά τη γέννηση, ούτως ώστε οι βιολογικοί απόγονοι των «καλών» μητέρων να ανατραφούν από τις «κακές» μητέρες και αντίστροφα, δείχνει ότι αυτή η διαφοροποίηση δεν είναι γενετικά καθορισμένη, αλλά προκύπτει από τη φροντίδα που λαμβάνουν τα νεογνά την περίοδο μετά τη γέννηση (Colvis et al., 2005).

Οι υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών είναι πρωτεΐνες, η σύνθεση των οποίων ελέγχεται από συγκεκριμένο γονίδιο. Το τμήμα του DNA που ρυθμίζει τη μεταγραφή του γονιδίου (συγκεκριμένα, είναι απαραίτητο για την έναρξη της μεταγραφής) λέγεται υποκινητής του γονιδίου (GR promoter). Όταν συνδεθούν συγκεκριμένες πρωτεΐνες σε αυτή την περιοχή τότε προάγεται η μεταγραφή και η έκφραση του γονιδίου. Οι πρωτεΐνες αυτές λέγονται μεταγραφικοί παράγοντες.

Στα ποντίκια, διαπιστώθηκε ότι η δράση του υποκινητή αναστέλλεται όταν αυτός μεθυλιωθεί στο σημείο πρόσδεσης του επαγόμενου από τον NGF παράγοντα A (NGFI-A /nerve growth factor-inducible factor A). Οι διαφορές στη μεθυλίωση σε αυτό το σημείο προκύπτουν κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής και παραμένουν

τόσο μετά τον απογαλακτισμό όσο και κατά την ενήλικη ζωή. Συνοπτικά, η μεθυλίωση του υποκινητή στη θέση πρόσδεσης αυτού του μεταγραφικού παράγοντα αναστέλλει την έκφραση του γονιδίου που ελέγχει τη σύνθεση του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών στους απογόνους των «κακών» μητέρων.

Οι επιγενετικές μετατροπές του DNA που προκύπτουν λόγω της μητρικής φροντίδας είναι σταθερές, χωρίς ωστόσο να είναι μη αναστρέψιμες. Η χορήγηση κάποιων φαρμάκων στην ενήλικη ζωή μπορεί να αναστρέψει αυτές τις μετατροπές. Στην περίπτωση του υποκινητή του γονιδίου που ελέγχει τη σύνθεση του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών, η χορήγηση τριχοστατίνης A μπορεί να αναστρέψει την επίδραση της «κακής» μητρικής συμπεριφοράς. Η τριχοστατίνη A είναι αναστολέας της αποακετυλίωσης των ιστονών. Ως αποτέλεσμα αυξάνει την ακετυλίωση και προάγει τη μεταγραφική δραστηριότητα, αυξάνοντας τα επίπεδα των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο. Μετά από μια εβδομάδα χορήγησης τριχοστατίνης παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη μεταβολή στο φαινότυπο των απογόνων «κακών» μητέρων, οι οποίοι πλέον δεν διέφεραν από τους απογόνους «καλών» μητέρων ως προς την απόκριση σε στρεσογόνα ερεθίσματα (Colvis et al., 2007).

Οι επιγενετικές τροποποιήσεις μπορούν να μεταβιβαστούν στις επόμενες γενιές. Υπάρχουν ευρήματα από πειράματα σε ποντίκια που συνηγορούν ότι επιγενετικές τροποποιήσεις στο γενετικό υλικό τόσο του πατέρα όσο και της μητέρας μπορούν να μεταβιβαστούν γενετικά στους απογόνους μέσω του μηχανισμού του γενετικού αποτυπώματος. Ωστόσο η γενετική μεταβίβαση δεν είναι ο μόνος τρόπος κληρονόμησης των επιγενετικών τροποποιήσεων (Colvis et al., 2005).

Η μητρική συμπεριφορά του θήλεος απογόνου εξαρτάται από τη φροντίδα που έλαβε από τη μητέρα του στην αρχή της ζωής του. Πειράματα αμοιβαίας αντικατάστασης των νεογνών μεταξύ «καλών» και «κακών» μητέρων, έδειξαν ότι οι

βιολογικοί απόγονοι «κακών» μητέρων που ανατρέφονται από «καλές» μητέρες γίνονται «καλές» μητέρες στο μέλλον. Το αντίστροφο ισχύει για τους απογόνους που ανατράφηκαν από «κακές» μητέρες. Η μητρική συμπεριφορά διαφοροποιεί τη μεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών. Έτσι, τόσο η «καλή» μητρική συμπεριφορά όσο και τα αυξημένα επίπεδα του υποδοχέα μεταβιβάζονται διαγενεακά στους θήλεις απογόνους (Colvis et al., 2005).

Οι επιγενετικοί μηχανισμοί ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης παίζουν ρόλο και στη μνήμη και τη μάθηση (Colvis et al., 2005; Levenson et al., 2005; Tsankova et al., 2007). Σήμερα υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις ότι η μακροπρόθεσμη μνήμη σχετίζεται με την ακετυλίωση των ιστονών. Ο CREB (πρωτεΐνη που δεσμεύεται στο στοιχείο απόκρισης στο κυκλικό AMP / c-AMP response element binding protein) είναι ένας παράγοντας μεταγραφής του κυττάρου. Η φωσφορυλίωσή του οδηγεί στη σύνδεσή του με την CBP (CREB-binding protein), η οποία δρα ως ακετυλοτρανσφεράση. Οι ακετυλοτρανσφεράσες είναι τα ένζυμα που καταλύουν την ακετυλίωση των ιστονών. Η CBP προάγει την ακετυλίωση των ιστονών και τη μεταγραφή.

Ποντίκια που δεν έχουν τη CBP εμφανίζουν ελλείμματα σε διάφορες δοκιμασίες ελέγχου της μνήμης και της μάθησης, όπως είναι οι χωρικοί λαβύρινθοι, η αναγνώριση καινοφανών αντικειμένων, η κλασσική εξάρτηση φόβου βάσει πλαισίου (contextual fear conditioning). Η χορήγηση αναστολέα της αποακετυλίωσης των ιστονών, μπορεί να αποκαταστήσει τη φυσιολογική μακροπρόθεσμη μνήμη σε αυτά τα ποντίκια, ακόμα και να τη βελτιώσει σε φυσιολογικά ποντίκια (Levenson et al., 2005; Tsankova et al., 2007).

Η κλασσική εξάρτηση φόβου βάσει πλαισίου είναι μια δοκιμασία μάθησης που εξαρτάται και από τη λειτουργία του ιπποκάμπου. Κατά τη δοκιμασία αυτή το

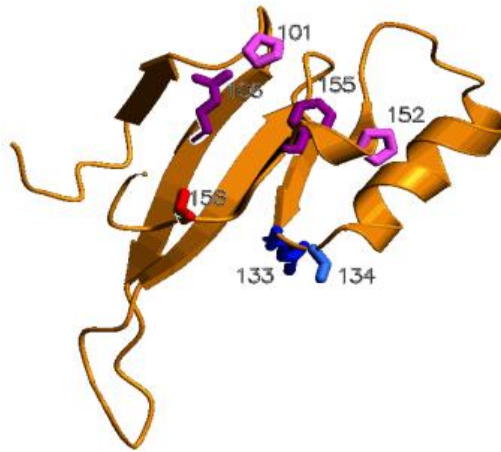
πειρατόζωο μαθαίνει να συσχετίζει ένα νέο πλαίσιο με ένα αρνητικό ερέθισμα. Η ακετυλίωση της ιστόνης 3 (H3), αλλά όχι της ιστόνης 4 (H4), είναι σημαντικά αυξημένη αφού τα ζώα εκτεθούν στη δοκιμασία.

Ο σχηματισμός μακροπρόθεσμων μνημών και η μακρόχρονη ενδυνάμωση απαιτούν την ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων. Η ακετυλίωση της ιστόνης 3 εμποδίζεται όταν ανασταλλεί η ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων (Levenson et al., 2005). Μια άλλη μορφή μακροπρόθεσμης μνήμης, η λανθάνουσα αναστολή, έχει συσχετιστεί με την ακετυλίωση της ιστόνης 4 (H4) αλλά όχι της ιστόνης 3 (H3).

Αρκετές νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές μπορούν να αποδοθούν εξ' ολοκλήρου ή εν μέρει, σε δυσλειτουργία των επιγενετικών μηχανισμών, όπως είναι το σύνδρομο Rett, το σύνδρομο του εύθραυστου X, η νόσος Alzheimer, η σχιζοφρένεια, η κατάθλιψη, η ουσιοεξάρτηση κ.α.

Το σύνδρομο Rett είναι μια φυλοσύνδετη διαταραχή. Τα προσβεβλημένα άτομα έχουν ελλείμματα στην ανάπτυξη και γνωσιακή έκπτωση. Αναπτύσσονται φυσιολογικά μέχρι την ηλικία των 6-18 μηνών, ωστόσο μετά οπισθοδρομούν, χάνοντας γλωσσικές και κινητικές ικανότητες που είχαν κατακτήσει και εμφανίζοντας νευρολογικά και ψυχιατρικά συμπτώματα, όπως στερεότυπες κινήσεις, σπασμούς, γνωσιακή έκπτωση, αυτιστικού τύπου συμπεριφορές κ.α.

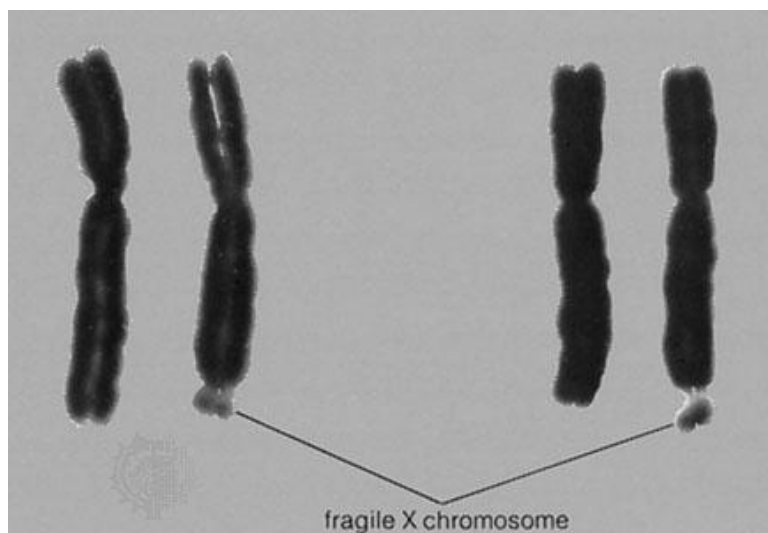
Το σύνδρομο οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί για τον καταστολέα της μεταγραφής MeCP2 (transcriptional repressor). Η πρωτεΐνη MeCP2 δεσμεύει επιλεκτικά δινοκλεοτίδια (κυτοσίνη-γουανίνη), τα οποία βρίσκονται σε περιοχές υποκινητών γονιδίων και έχουν μεθυλιωθεί. Αλληλεπιδρώντας με την αποακετυλάση των ιστονών και τον καταστολέα της μεταγραφής (co-repressor) SIN3A, οδηγεί στην αποακετυλίωση των ιστονών και την καταστολή της μεταγραφής.



Η πρωτεΐνη MeCP2

Πειραματικά μοντέλα σε ζώα έδειξαν ότι το γονίδιο MECP2 είναι σημαντικό για τη λειτουργία των συνάψεων κι επίσης ευοδώνει το σχηματισμό μακροπρόθεσμης μνήμης και τη μακρόχρονη ενδυνάμωση. Τα ποντίκια που δεν έχουν το γονίδιο εμφανίζουν παρόμοια συμπτώματα με αυτά που εμφανίζουν οι άνθρωποι με το σύνδρομο και ελλείμματα στη μνήμη και τη μάθηση. Ένα ενθαρρυντικό πρόσφατο εύρημα είναι ότι η αναστροφή της απώλειας του γονιδίου στα ποντίκια, μπορεί να αναστρέψει πολλά από τα συμπτώματα (Tsankova et al., 2007).

Το σύνδρομο του εύθραυστου X προκαλείται λόγω του αυξημένου αριθμού επαναλήψεων μιας αλληλουχίας βάσεων σε ένα από τα δύο γονίδια που ευθύνονται για το σύνδρομο (FMR1 και FMR2). Η παθολογική επέκταση της αλληλουχίας οδηγεί σε υπερμεθυλίωση αυτών των περιοχών με αποτέλεσμα το γονίδιο FMR να μην εκφράζεται (Levenson et al., 2005).



Το X χρωμόσωμα στο σύνδρομο εύθραυστου X

Όσον αφορά τη σχιζοφρένεια, μελετάται ιδιαίτερα ο ρόλος της πρωτεΐνης ρεελίνης . Νεκροτομικές μελέτες έδειξαν ότι στους εγκεφάλους σχιζοφρενών ασθενών υπάρχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ρεελίνης. Ο υποκινητής του γονιδίου της ρεελίνης μπορεί να μεθυλιωθεί σε κάποια σημεία της αλληλουχίας του. Σε πειραματόζωα, η χορήγηση μεθειονίνης προκαλεί υπερμεθυλίωση του υποκινητή με αποτέλεσμα τη μείωση της σύνθεσης ρεελίνης. Η χορήγηση αναστολέων της αποακετυλίωσης αυξάνει τη σύνθεση ρεελίνης, υποδεικνύοντας ότι η έκφραση του γονιδίου που ελέγχει τη σύνθεση της πρωτεΐνης ρυθμίζεται με επιγενετικούς μηχανισμούς (Tsankova et al, 2007).

Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν, οι επιγενετικοί μηχανισμοί ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης ίσως αποτελούν το «κλειδί» της κατανόησης του τρόπου με τον οποίο το περιβάλλον επιδρά στο γενετικό υλικό επηρεάζοντας τόσο τη συμπεριφορά και τις γνωσιακές διεργασίες όσο και την εμφάνιση κάποιων παθήσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Συμπεράσματα

Με βάση τα ερευνητικά δεδομένα που προαναφέρθηκαν γίνεται κατανοητό ότι οι πρώιμες εμπειρίες της ζωής επιδρούν στην ανάπτυξη των νοητικών λειτουργιών. Αυτό το συμπέρασμα προκύπτει από τη μελέτη τόσο των ανθρώπων όσο και άλλων ειδών (πιθήκων και τρωκτικών). Ιδιαίτερη σημασία έχει η σχέση που σχηματίζει το βρέφος με τη μητέρα του. Στους ανθρώπους, η διατάραξη του φυσιολογικού δεσμού μητέρας και βρέφους οδηγεί σε ελλείμματα σε γνωσιακές λειτουργίες όπως η μνήμη, η μάθηση και η προσοχή, τόσο στην παιδική ηλικία όσο και στην εφηβεία.

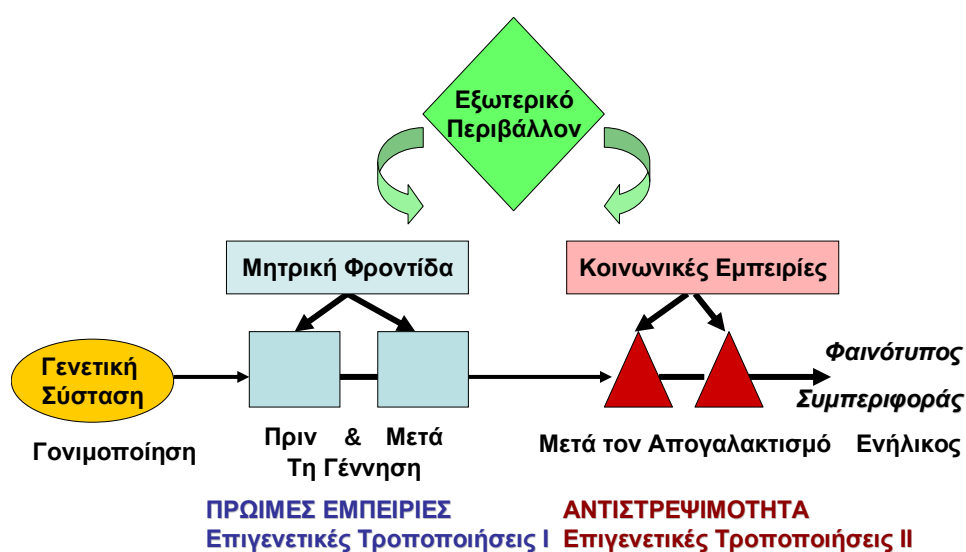
Επιπλέον, έχει επιπτώσεις στη συμπεριφορά του βρέφους, αυξάνοντας τις φοβικές και τις αγχώδεις συμπεριφορές και μειώνοντας την ικανότητα προσαρμογής σε νέες καταστάσεις. Η μητρική αποστέρηση συνδέεται με την εμφάνιση ψυχοπαθολογίας αργότερα στη ζωή. Τα παιδιά που έχουν ζήσει τα πρώτα χρόνια της ζωής τους σε ιδρύματα, ακόμα κι αν υιοθετηθούν σε μικρή ηλικία, έχουν αυξημένες πιθανότητες να έχουν δυσκολίες στις διαπροσωπικές σχέσεις και προβλήματα ψυχικής υγείας αργότερα στη ζωή τους.



Οι αρνητικές επιδράσεις των αντίξοων πρώιμων εμπειριών φαίνεται ότι είναι –τουλάχιστον σ’ ένα βαθμό– αναστρέψιμες: η ανατροφή σε περιβάλλον πλούσιο σε ερεθίσματα μπορεί να αντιστρέψει τις αρνητικές συνέπειες της μητρικής αποστέρησης. Επιπλέον, η καλή μητρική φροντίδα μπορεί να δράσει προστατευτικά ως προς την εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων σε παιδιά που διατρέχουν κίνδυνο να τα εμφανίσουν.

Με βάση τα παραπάνω, γίνεται σαφές ότι το περιβάλλον παίζει σημαντικό ρόλο για να επιτευχθεί η βέλτιστη ανάπτυξη του παιδιού. Ωστόσο, από μόνο του δεν αρκεί. Ο φαινότυπος (συμπεριφορικός ή γνωσιακός) του παιδιού καθορίζεται από την επίδραση του περιβάλλοντος στο γενετικό υλικό, που πραγματοποιείται μέσω επιγενετικών μηχανισμών ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης.

Παρακάτω απεικονίζεται σχηματικά η επίδραση των πρώιμων εμπειριών της ζωής (και ειδικά της μητρικής φροντίδας) στο γενετικό υλικό, με αποτέλεσμα μεταβολές στο φαινότυπο. Οι μεταβολές αυτές μπορούν να αντιστραφούν μέσω της επίδρασης κοινωνικών εμπειριών αργότερα στη ζωή (Champagne et al., 2005).



Η επίδραση του περιβάλλοντος στη νόηση είναι σημαντικότερη όσο μικρότερη είναι η ηλικία. Στην πρώιμη παιδική ηλικία, παίζει τον κύριο ρόλο. Ωστόσο στους ενήλικες είναι εντονότερη η επίδραση του γενετικού υλικού. Μια πιθανή εξήγηση δίνεται με βάση την ευπλαστότητα του εγκεφάλου που είναι αυξημένη στις μικρές ηλικίες και μειωμένη στις μεγαλύτερες.

Επιπλέον, φαίνεται ότι υπάρχουν κρίσιμες περίοδοι τόσο για τη συγκινησιακή όσο και για τη νοητική ανάπτυξη του βρέφους, όπως προκύπτει τόσο από τη μελέτη παιδιών που έζησαν σε ιδρύματα όσο και από πειράματα σε πιθήκους. Αν το βρέφος ζήσει σε συνθήκες αποστέρησης κατά τη διάρκεια των περιόδων αυτών δεν κατορθώνει να φτάσει το φυσιολογικό επίπεδο ανάπτυξης για την ηλικία του, ακόμα κι αν αργότερα ζήσει σε περιβάλλον πλούσιο σε ερεθίσματα και λάβει την κατάλληλη φροντίδα.

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό πόσο σημαντικό είναι να εξασφαλιστεί ένα ζεστό, υποστηρικτικό περιβάλλον μέσα στο οποίο θα ανατραφεί το παιδί. Σε περίπτωση που η οικογένεια, το φυσικό υποστηρικτικό σύστημα του κάθε παιδιού, αποτυγχάνει να ανταποκριθεί στις ανάγκες του, έχει μεγάλη σημασία η έγκαιρη αναγνώριση του προβλήματος (από τους εκπαιδευτικούς, τους γιατρούς, τους κοινωνικούς λειτουργούς ή άλλους ευαισθητοποιημένους επαγγελματίες που έρχονται σε επαφή με το παιδί και την οικογένεια). Όσο γρηγορότερα γίνει η παρέμβαση τόσο μεγαλύτερες είναι οι πιθανότητες να μην υπάρξουν αρνητικές συνέπειες για το παιδί.

Συνοψίζοντας, θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι θετικές πρώιμες εμπειρίες κι η ανατροφή σε ένα περιβάλλον πλούσιο σε ερεθίσματα βάζουν τις βάσεις για τη σωματική και ψυχική υγεία του παιδιού, καθώς και για τη νοητική του ανάπτυξη, αποτελώντας πολύτιμο εφόδιο για τη μελλοντική εξέλιξη και ευημερία σε κάθε τομέα της ζωής του.

Βιβλιογραφία

1. Arborelius, L., Eklund, M.B. (2007)
“Both long and brief maternal separation produces persistent changes in tissue levels of brain monoamines in middle-aged female rats”
Neuroscience, 145 (2): 738-750
2. Βασιλόπουλος, Δ. (2003)
«Νευρολογία, Επιτομή Θεωρίας και Πράξης»
Εκδόσεις Πασχαλίδης
3. Beckett, C., Bredenkamp, D., Castle, J., Groothues, C., O’Connor, T. G., Rutter, M., et al. (2002).
“Behavior patterns associated with institutional deprivation: A study of children adopted from Romania.”
Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 23: 297-303.
4. Beauchamp, A.J., Gluck, J.P., (1988).
“Associative processes in differentially reared monkeys (Macaca mulatta): sensory preconditioning.”
Dev. Psychobiol. 21: 355–364.
5. Beauchamp, A.J., Gluck, J.P., Fouty, H.E., Lewis, M.H., (1991).
“Associative processes in differentially reared rhesus monkeys (Macaca mulatta): blocking.”
Dev. Psychobiol. 24:175–189.
6. Bredy, T., Humpartzoomian, R., Cain, D., Meaney, M. (2003)
“Partial reversal of the effect of maternal care on cognitive function through environmental enrichment.”
Neuroscience 118:571-576.

7. Buitelaar, J. K., Huizink, A. C., Mulder, E. J., Robles de Medina, P.G.,
Visser, G.H.A. (2003)
“Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants”
Neurobiology of Aging 24: 53–60
8. Butcher, L.M., Kennedy, J.K.J., Plomin, R. (2006)
“Generalist genes and cognitive neuroscience”
Current Opinion in Neurobiology, 16 (2):145-151
9. Caldji, C., Tannenbaum, B., Sharma, S., Francis, D., Plotsky, P.M.,
Meaney, M.J., (1998).
*“Maternal care during infancy regulates the development of neural
systems mediating the expression of fearfulness in the rat.”*
Proc. Natl Acad. Sci. USA 95: 5335–5340.
10. Cameron N.M., Champagne F.A., Parent C., Fish E.W., Ozaki-Kuroda K.,
Meaney M. J. (2005)
*“The programming of individual differences in defensive responses and
reproductive strategies in the rat through variations in maternal care”*
Neuroscience and Biobehavioral Reviews 29 : 843–865
11. Caston, J., Devulder, B., Jouen, F., Lalonde, R., Delhay-Bouchaud, N. &
Mariani, J. (1999).
*“Role of an enriched environment on the restoration of behavioural
deficits in Lurcher mutant mice.”*
Developmental Psychobiology, 35:291–303.
12. Clarke AS, Schneider ML. (1993)
*“Prenatal stress has long-term effects on behavioral responses to
stress in juvenile rhesus monkeys.”*

- Dev Psychobiol;26:293–304.
13. Champagne, F.A., Curley, J.P. (2005)
“How social experiences influence the brain”
Current Opinion in Neurobiology, 15:704–709
14. Chapillon P., Patin V., Roy, V., Vincent A., Caston J. (2002)
“Effects of Pre- and Postnatal Stimulation on Developmental, Emotional, and Cognitive Aspects in Rodents: A Review”
Developmental Psychobiology, 41 (4):373 – 387
15. Chugani, H. T., Behan, M. E., Muzik, O., Juhasz, C., Nagy, F., Chugani, D. C. (2001).
“Local brain functional activity following early deprivation: A study of post-institutionalized Romanian orphans.”
Neuroimage, 14:1290-1301.
16. Colvis, C. M., Pollock, J. D., Goodman, R. H., Impey, S., Dunn, J., Mandel, G., Champagne, F. A., Mayford, M., Korzus, E., Kumar, A., Renthall, W., Theobald, D. E. H., Nestler, E. J. (2005)
“Epigenetic Mechanisms and Gene Networks in the Nervous System”
The Journal of Neuroscience 25(45):10379 –10389
17. De Bellis M.D. (2005)
“The Psychobiology of Neglect”
Child Maltreat 10(2):150-172
18. De Weerth, C., van Hees, Y., Buitelaar, J.K. (2003)
“Prenatal maternal cortisol levels and infant behavior during the first 5 months”
Early Human Development, 74 (2):139-151
19. Diamond, A., Briand, L., Fossella, J., and Gehlbach, L. (2004)

“Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children”

Am J Psychiatry 161:125-132

20. Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D. and Weinberger, D. R. (2001)

“Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia”

PNAS, 98 (120):6917–6922

21. Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., Weinberger, D.R. (2003)

“The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function”

Cell, 112: 257–269

22. Eigsti, I. M. and Cicchetti, D. (2004)

“The impact of child maltreatment on expressive syntax at 60 months”

Developmental Science, 7 (1): 88-102

23. Ellenbroek, B.A., Cools, A.R. (1995)

“Maternal separation reduces latent inhibition in the conditioned taste aversion paradigm”

Neuroscience Research Communications, 17 (1)

24. Ellenbroek, B.A., van den Kroonenberg, P.T.J.M., Cools, A.R. (1998)

“The effects of an early stressful life event on sensorimotor gating in adult rats”

Schizophrenia Research, 30 (3):251-260

25. Enard, W., Przeworski, M., Fisher, S. E., Lai, C. S. L., Wiebe, V., Kitano, T., Monaco, A. P., Paabo, S. (2002)
“Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language”
Nature, 418:869-872
26. Escorihuela, R.M., Tobena, A., Fernandez-Teruel, A. (1994)
“Environmental enrichment reverses the detrimental action of early inconsistent stimulation and increases the beneficial effects of postnatal handling on shuttlebox learning in adult rats.”
Behav Brain Res, 61:169– 73.
27. Fernandez-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Jimenez, P., Tobena, A. (1990)
“Infantile stimulation and perinatal administration of Ro 15-1788: additive anxietyreducing effects in rats.”
Eur J Pharmacol, 191:111 –4.
28. Fernandez-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Driscoll, P., Tobena, A., Battig, K. (1991)
“Infantile (handling) stimulation and behavior in young Roman highand low-avoidance rats.”
Physiol Behav, 50:563–5.
29. Fernandez-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Nunez, J.F., Goma, M., Driscoll, P., Tobena, A. (1992a)
“Early stimulation effects on novelty-induced behavior in two psychogenetically-selected rat lines with divergent emotionality profiles.”
Neurosci Lett, 137:185 – 8.

30. Fernandez-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Driscoll, P., Tobena, A., Battig, K. (1992b)
“Differential effects of early stimulation and/or perinatal flumazenil treatment in young low- and high-avoidance rats”
Psychopharmacology, 108:170– 6.
31. Fernandez-Teruel, A., Driscoll, P., Escorihuela, R.M., Tobena, A., Battig K. (1993)
“Postnatal handling, perinatal flumazenil, and adult behavior of the Roman rat lines.”
Pharmacol Biochem Behav, 44:783– 9.
32. Fernandez-Teruel, A., Gimenez-Llorta, L., Escorihuelaa, R. M., Gila, L.,Aguilara, R. , Steimerb, T., Tobena, A. (2002)
*“Early-life handling stimulation and environmental enrichment
Are some of their effects mediated by similar neural mechanisms?”*
Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 73: 233–245
33. Fish E.W., Shahrokh D., Bagot R., Caldji C., Bredy T., Szyf M., Meaney M.J. (2004)
“Epigenetic Programming of Stress Responses through Variations in Maternal Care”
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1036: 167–180
34. Fisher, S. E., Francks, C., Marlow, A. J., MacPhie, I. L., Newbury, D. F., Cardon, L.R., Ishikawa-Brush, Y., Richardson, A. J. , Talcott, J. B., Gayán, J., Olson, R. K. Pennington, B. F., Smith, S. D., DeFries, J. C., Stein, J. F., Monaco, A.P. (2001)
“Independent genome-wide scans identify a chromosome 18

- quantitative-trait locus influencing dyslexia”*
- Nature genetics, 30: 86-91
35. Flint, J. (1999)
- “The genetic basis of cognition”*
- Brain, 122:215-231
36. 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: 1155–1158.
37. Francis, D., Dioro, J., Plotsky, P., Meaney, M. (2002)
- “Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity.”*
- J Neurosci, 22:7840-7843.
38. Francis, D.D., Meaney, M.J., (1999).
- “Maternal care and the development of stress responses.”*
- Curr. Opin. Neurobiol., 9:128–134.
39. Frankenburg, W.K., Dodds, J., Archer, P., Shapiro, H., Bresnick B. (1992)
- “The Denver II: A Major Revision and Restandardization of the Denver Developmental Screening Test “*
- Pediatrics, 89 (1): 91-97
40. Gabbard G. (2006)
- «Η Ψυχαναλυτική Διάγνωση στην Κλινική Πράξη»*
- Ιατρικές Εκδόσεις Β
41. Gilmer, W. S., McKinney W. T. (2003)
- “Early experience and depressive disorders: human and non-human*

primate studies”

Journal of Affective Disorders, 75: 97–113

42. Goldberg, T. E., Egan, M. F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert,

T., Kolachana, B. S., Goldman, D., Weinberger, D. R. (2003)

“Executive Subprocesses in Working Memory Relationship to

Catechol- O-methyltransferase Val158Met Genotype and

Schizophrenia”

Arch Gen Psychiatry, 60:889-896

43. Goldberg, T. E., Weinberger, D. R. (2004)

“Genes and the parsing of cognitive processes”

Trends in Cognitive Sciences, 8(7): 325-335

44. Goos, L.M., Silverman, I. (2006)

*“The inheritance of cognitive skills: does genomic imprinting play
a role?”*

Journal of Neurogenetics, 20(1 & 2): 19 – 40

45. Gschanes, A., Eggenreich, U., Windisch, M., & Crailsheim,

K. (1995).

*“Effects of postnatal stimulation on the passive avoidance behaviour of
young rats.”*

Behavioural Brain Research, 70: 191–196

46. Harlow, H.F. (1958)

“The nature of love”

American Psychologist, 13, 673-685

Am J Primatol, 62:243-259.

47. Harlow H, Dodsworth R, Harlow M (1965)

- “Total social isolation in monkeys.”*
- Proc Natl Acad Sci USA, 54:90-97.
48. Harlow H, Suomi S (1971)
- “Social recovery by isolation-reared monkeys.”*
- Proc Natl Acad Sci USA, 68:1534-1538.
49. Holmes, A., le Guisquet, A.M., Vogel, E., Millstein, R.A., Leman, S., Belzung, C. (2005)
- “Early life genetic, epigenetic and environmental factors shaping emotionality in rodents”*
- Neuroscience and Biobehavioral Reviews 29 :1335–1346
50. Huizink, A.C., Robles de Medina, P.G., Mulder, E. J.H., Visser, G.H.A., Buitelaar (2003)
- “Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy”*
- Journal of Child Psychology and Psychiatry, 44(6): 810 - 818
51. Huot R.L.,Thrivikraman, K., Meaney, M.J., M. 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.) 158:366–373
52. Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., Sokol, R. J., Chiodo, L. M. et al.(2004)
- “Maternal Age, Alcohol Abuse History, and Quality of Parenting as Moderators of the Effects of Prenatal Alcohol Exposure on 7.5- Year Intellectual Function.”*
- Alcoholism: Clinical & Experimental Research. 28(11):1732-1745

53. Jaffee, S.R. (2007)

“Sensitive, stimulating caregiving predicts cognitive and behavioral resilience in neurodevelopmentally at-risk infants”

Development and Psychopathology, 19: 631-647

54. Johnson, D. E., Miller, L. C., Iverson, S., Thomas, W., Franchino, B., Dole, K., et al. (1992).

“The health of children adopted from Romania.”

Journal of the American Medical Association, 268:3446- 3451.

55. Kaler, S. R., & Freeman, B. J. (1994).

“Analysis of environmental deprivation: Cognitive and social development in Romanian orphans.”

Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, 35:769-781.

56. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. (2005)

«Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά»

Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης

57. Kaplan, H., Shaddock, B., Grebb, J.A. (1996)

«Ψυχιατρική»

Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας

58. King, S., Laplante, D. P. (2005)

“The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm”

Stress, 8(1):35 – 45

59. Klein, S.L., Lambert, K.G., Durr, D., Schaefer, T., Waring, R.E., (1994).

“Influence of environmental enrichment and sex on predator stress

- response in rats.*”
- Physiol. Behav. 56:291–297.
60. Koenen, K. C., Moffitt, T. E., Caspi, A., Taylor, A., & Purcell, S. (2003).
*“Domestic violence is associated with environmental suppression of
 IQ in young children.”*
 Development and Psychopathology, 15:297-311.
61. Kreppner, J. M., O’Connor, T. G., Rutter, M., & English and Romanian
 Adoptees Study Team. (2001).
“Can inattention/ overactivity be an institutional deprivation syndrome?”
 Journal of Abnormal Child Psychology, 29:513-528.
62. Laplante, D. P., Barr, R. G., Brunet, A., Du Fort, G. G., Meaney, M. L.,
 Saucier, J.-F., Zelazo, P. R., King, S. (2004)
*“Stress during Pregnancy Affects General Intellectual and Language
 Functioning in Human Toddlers”*
 Pediatric Research. 56(3):400-410
63. Lehmann J., Pryce C.R., Bettschen D., Feldon J. (1999)
*“The maternal separation paradigm and adult emotionality and cognition in
 male and female Wistar rats”*
 Pharmacology Biochemistry and Behavior, 64(4):705–715
64. Leslie, L. K., Gordon, J., Meneken, L., Premji, K., Michelmores, K. et al.
 (2005)
*“The Physical, Developmental, and Mental Health Needs of Young
 Children in Child Welfare by Initial Placement Type”.*
 Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics. 26(3):177-185
65. Levenson, J. M. and Sweatt, J.D. (2005)

“Epigenetic mechanisms in memory formation”

Nature Reviews 6:108-118

66. Levine, S., (1994).

“The ontogeny of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The influence of maternal factors.”

Ann. NY Acad. Sci. 746:275–288.

67. Levy, F., Malo, A.I., Galef, B.C., Madden, S., Fleming, A.S. (2003)

“Complete maternal deprivation affects social, but not spatial learning in adult rats”

Developmental Psychobiology, 43(3):177 – 191

68. Lyons, D.M., Schatzberg, A.F. (2003)

“Early maternal availability and prefrontal correlates of reward-related memory”

Neurobiology of learning and memory 80: 97-104

69. Matthews, K., Dalley, J.W., Matthews, C., Tsai, T.H., Robbins, T.W. (2001)

“Periodic maternal separation of neonatal rats produces region- and gender-specific effects on biogenic amine content in postmortem adult brain”

Synapse. 40(1):1-10

70. McClearn, G. E., Johansson, B., Berg, S., Pedersen, N. L., Ahern, F., Petrill, S. A., Plomin, R. (1997)

“Substantial Genetic Influence on Cognitive Abilities in Twins 80 or More Years Old”

Science 276 (5318): 1560 – 1563

71. Mennes, M., Stiers, P., Lagaec, L., Van den Bergh, B. (2006)

“Long-term cognitive sequelae of antenatal maternal anxiety:

- involvement of the orbitofrontal cortex*”
- Neuroscience and Biobehavioral Reviews 30 :1078–1086
72. Miller, L. C., Kiernan, M. T., Mathers, M. I., & Klein-Gitelman, M. (1995).
“Developmental and nutritional status of internationally adopted Children.”
 Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 149:40-44.
73. Nunez, J.F., Ferre, P., Garcia, E., Escorihuela, R.M., Fernandez-Teruel, A., Tobena, A. (1995)
“Postnatal handling reduces emotionality ratings and accelerates twoway active avoidance in female rats.”
 Physiol Behav, 57:831– 5.
74. O’Connor, T.G., Heron, J., Golding, J., Beveridge, M., Glover, V. (2002)
“Maternal antenatal anxiety and children’s behavioural / emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children”
 J.K. British Journal of Psychiatry, 18: 502-508
75. O’Connor, T. G., Rutter, M., & the English and Romanian Adoptees Study Team. (2000).
“Attachment disorder behaviour following early severe deprivation: Extension and longitudinal follow-up.”
 Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 39: 703-712.
76. Oliver, B.R., Plomin, R. (2006)
“Twins’ Early Development Study (TEDS): A Multivariate, Longitudinal Genetic Investigation of Language, Cognition and

Behavior Problems from Childhood Through Adolescence”

Twin Research and Human Genetics 10 (1): 96–105

77. Pears, K., F., P. A. (2005)

*“Developmental, Cognitive, and Neuropsychological Functioning in
Preschool-aged Foster Children: Associations with Prior Maltreatment
and Placement History.”*

Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics. 26(2):112-122

78. Perez, C., & Widom, C. S. (1994).

“Childhood victimization and long-term intellectual and academic outcomes.”

Child Abuse & Neglect, 18(8):617-633.

79. Plomin, R., Spinath, F. M. (2002)

“Genetics and general cognitive ability (g)”

Trends in Cognitive Sciences, 6(4):169-176

80. Rosenblum, L.A., Pauly, G.S., (1984).

*“The effects of varying environmental demands on maternal and infant
behavior.”*

Child Dev. 55:305–314.

81. Rutter, M. (1998)

*“Developmental Catch-up, and Deficit, Following Adoption after Severe
Global Early Privation”*

Journal of Child Psychology and Psychiatry 39(4):465 – 476

82. Sanchez, M. M., Hearn, E. F., Do, D., Rilling, J. K., & Herndon, J. G.(1998).

*“Differential rearing affects corpus callosum size and cognitive function
of rhesus monkeys.”*

Brain Research, 812:38-49.

83. Santucci, L.B., Daud, M.M., Almeida, S.S., Oliveira, L.M. (1994)
"Effects of early protein malnutrition and environmental stimulation upon the reactivity to diazepam in two animal models of anxiety."
Pharmacol Biochem Behav, 49:393–8.
84. Schneider, M. L., Moore, C. F., Suomi, S. J., Champoux, M. (1991)
"Laboratory assessment of temperament and environmental enrichment in rhesus monkey infants (Macaca mulatta)"
American journal of primatology, 25(3):137-155
85. Schneider, M.L. (1992a)
"Delayed object permanence development in prenatally stressed rhesus monkey infants (Macaca mulatta)."
Occup Ther J Res 12:96–110.
86. Schneider, M.L. (1992b)
"The effect of mild stress during pregnancy on birth weight and neuromotor maturation in rhesus monkey infants (Macaca mulatta)."
Infant Behav Dev, 15:389–403.
87. Schneider, M.L., Coe, C.L., Lubach, G.R. (1992c)
"Endocrine activation mimics the adverse effects of prenatal stress on the neuromotor development of the infant primate"
Developmental Psychobiology, 25:427-439
88. Schneider, M.L., Coe, C.L. (1993)
"Repeated social stress during pregnancy impairs neuromotor development of the primate infant."
J Dev Behav Pediatr, 14:81–7.
89. Schneider, M.L., Clarke, A.S., Kraemer, G.W., Roughton, E.C., Lubach,

- G.R., Rimm-Kaufman, S., et al. (1998)
"Prenatal stress alters brain biogenic amine levels in primates."
 Dev Psychopathol, 10:427–40.
90. Schneider, M.L., Roughton, E.C., Koehler, A.J., Lubach, G.R. (1999)
"Growth and development following prenatal stress exposure in primates: an examination of ontogenetic vulnerability."
 Child Dev, 70: 263–74.
91. Stern, J.M., (1997).
"Offspring-induced nurturance: animal–human parallels."
 Dev. Psychobiol. 31 : 19–37.
92. Strathearn, L., Gray, P. H., O'Callaghan, F., & Wood, D. O. (2001).
"Childhood neglect and cognitive development in extremely low birth weight infants: A prospective study."
 Pediatrics, 108: 142-151.
93. Swanson, J., Oosterlaan, J., Murias, M., Schuck, S., Flodman, P.,
 Spence, A.M., Wasdell, M., Ding, Y., Chi, H-C, Smith, M., Mann, M.,
 Carlson, C., Kennedy, J. L., Sergeant, J. A., Leung, P., Zhang, Y-P,
 Sadeh, A., Chen, C., Whalen, C.K., Babb, K.A., Moyzis, R., Posner,
 M. (2000)
"Attention deficit hyperactivity disorder children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor D4 gene have extreme behavior but normal performance on critical neuropsychological tests of attention"
 PNAS, 97(9): 4754-4759
94. Szyf, M., Weaver I.C.G., Champagne F. A., Diorio J., Meaney M.J. (2005)

- “Maternal programming of steroid receptor expression and phenotype through DNA methylation in the rat”*
- Frontiers in Neuroendocrinology 26 :139–162
95. Tsankova N., Renthal W., Kumar A., Nestler E.J. (2007)
- “Epigenetic regulation in psychiatric disorders”*
- Nat Rev Neurosci., 8(5):355-67.
96. Van den Bergh, B.R.H., Mennes, M., Oosterlaan, J., Stevens, V., Stiers, P., Marcoen, A., Lagae, L., (2005)
- “High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14- and 15-year-olds.”*
- Neuroscience and Biobehavioral Reviews 29:259–269.
97. Welberg, L. A. M. and Seckl, J. R. (2001)
- “Prenatal Stress, Glucocorticoids and the Programming of the Brain”*
- Journal of Neuroendocrinology, 13:113-128
98. Wilson, D.A., Willner, J., Kurz, E.M., Nadel, L. (1986)
- “Early handling increases hippocampal long-term potentiation in young rats.”*
- Behav Brain Res, 21:223– 7.
99. Wright, M., De Geus, E., Ando, J., Luciano, M., Posthuma, D., Ono, Y., Hansell, N., Van Baal, C., Hiraishi, K., Hasegawa, T., Smith, G., Geffen, G. Geffen, L., Kanba, S., Miyake, A., Martin, N., Boomsma, D. (2000)
- “Genetics of Cognition: Outline of a Collaborative Twin Study”*
- Twin Research, 4(1):48–56