

L'influenza dei fattori socio-ambientali sui processi fisiologici di recupero dal danno cerebrale: il contributo dei modelli animali

Sara MORLEY-FLETCHER, Monica REA, Walter ADRIANI e Giovanni LAVIOLA

*Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Riassunto. - In questa rassegna vengono presentati alcuni degli approcci sperimentali descritti sui modelli animali volti a individuare possibili strategie terapeutiche da adottare in presenza di danno neurologico/funzionale congenito, e/o indotto da anossia/ischemia neonatale. Le tecniche utilizzate per ridurre le alterazioni in roditori di laboratorio vengono concisamente descritte, e particolare attenzione viene rivolta alla modulazione in senso fisico e sociale dell'ambiente di crescita dell'animale.

Parole chiave: danno neurologico/funzionale, ambiente di crescita, modelli animali, ambiente arricchito, plasticità neuronale, strategie di recupero.

Summary (*Social environmental variables and physiological processes of recovery from brain damage: the contribution of animal models*). - This review presents the experimental approaches more widely used in animal models to investigate possible strategies aimed to stimulate plasticity in the nervous system and possibly to increase spontaneous recovery from functional/neurological diseases such as neonatal anoxia. Methods used in laboratory rodents are briefly described. Attention is focused on possible enrichments of the social and physical environment during development.

Key words: neuronal/functional alterations, raising environment, animal models, enriched environment, experience-dependent neural plasticity, therapeutic approaches.

Introduzione

Come descritto approfonditamente in altri contributi a questo fascicolo, l'encefalopatia ipossico/ischemica è una delle più importanti conseguenze dell'evento asfittico perinatale per le potenziali ripercussioni che essa può avere sulle funzioni motorie, cognitive e comportamentali nel soggetto in via di sviluppo. Il sistema nervoso oltre ad essere particolarmente vulnerabile, risulta anche essere caratterizzato da una notevole plasticità. Osservazioni condotte su modelli animali suggeriscono come le condizioni di crescita postnatale dell'individuo contribuiscano in misura importante nel modulare i possibili processi di recupero del danno cerebrale [1]. Tali processi appaiono inoltre estremamente sensibili a stress anche di lieve entità. Soggetti animali mantenuti in condizioni di sovraffollamento o, al contrario, d'isolamento sociale, o che siano sottoposti a procedure sperimentali invasive, possono presentare alterazioni significative di parametri immunologici e ormonali, che interferiscono con la risposta fisiologica dell'organismo al processo patologico. Ad esempio, lo stress psicosociale può indurre deviazioni significative della linea di base nel comportamento del soggetto animale in sperimentazione, interferendo con le componenti emozionali e attenzionali alla base dei processi cognitivi. E' evidente quindi come la regolare valutazione delle caratteristiche dell'ambiente di crescita dell'animale da

esperimento e del suo conseguente stato di benessere psicofisico, possa aprire la strada a una serie di possibili interventi modulatori da parte dello sperimentatore che possono fungere da supporto e da possibile stimolo delle potenzialità fisiologiche di recupero.

In questa rassegna verranno presentati alcuni degli approcci sperimentali più usati in modelli animali per mettere a punto possibili strategie terapeutiche da adottare in presenza di danni neurologico/funzionali congeniti indotti da anossia e/o ischemia neonatale. Le tecniche utilizzate per alleviare i deficit in roditori di laboratorio vengono concisamente descritte, e particolare attenzione viene rivolta alla modulazione in senso fisico e sociale dell'ambiente di crescita dell'animale. Tali risultati suggeriscono come un'adeguata stimolazione sensori-motoria che tenga anche conto della componente sociale dell'ambiente di crescita possa avere alcune effetti positivi, e potrebbe rivelarsi un'utile strategia terapeutica in casi di pazienti affetti da disturbi neurologico/funzionali in età precoce.

Stato dell'arte

La storia evolutiva e le necessità filogenetiche dei roditori, la specie animale maggiormente utilizzata in studi di neuroscienze, devono essere tenute in appropriato conto, soprattutto nel caso di animali nati e

mantenuti in condizioni quali quelle di laboratorio che ottimizzano l'esigenza di ridurre i costi ma risultano spesso, almeno per alcuni aspetti, fuori di un contesto di natura. I modelli sperimentali animali dimostrano come la possibilità di interagire con un ambiente fisicamente complesso abbia la capacità, ad esempio tramite l'induzione di strategie di stimolazione sensoriale-motoria, di favorire la plasticità e di esercitare di conseguenza un'influenza positiva sui processi fisiologici di compensazione di un possibile danno funzionale a livello del sistema nervoso centrale. Tali condizioni stimolerebbero la plasticità neuro-comportamentale mediante l'instaurarsi di un maggior stato di vigilanza e di reattività agli stimoli. Sono presenti in letteratura dati riguardanti il miglioramento delle condizioni psicofisiche dei roditori in seguito all'utilizzo di specifiche tecniche di arricchimento ambientale (Fig. 1). In studi di neuroscienze, ratti o topi con lesioni indotte sperimentalmente a livello di specifiche aree cerebrali, presentano gradi importanti di recupero delle funzioni e della ricchezza del repertorio comportamentale proprio della specie, qualora vengano posti per un periodo consistente in condizioni di arricchimento fisico e sociale, anche se il ruolo (e le eventuali interazioni) tra questi diversi fattori è tuttora oggetto di analisi. Risulta evidente quindi che, tramite tale procedura, un certo grado di stimolazione sensori-motoria viene fornita all'animale semplicemente rispettando alcune basilari necessità etologiche e fisiologiche. Ad esempio, la sola presenza di una partizione nella gabbia di allevamento può contribuire, in seguito all'incremento della

complessità dell'ambiente fisico spaziale, anche all'instaurarsi di relazioni sociali più complesse (e verosimilmente più vicine a quelle specie-specifiche). In tali condizioni viene consentito all'animale di operare o meno una scelta nel grado di vicinanza fisica e di controllo visivo con i conspecifici presenti nella gabbia di stabulazione.

In condizioni di arricchimento, l'ambiente fisico può divenire parzialmente manipolabile e/o controllabile dall'animale e in quanto tale probabilmente più approssimabile alle condizioni naturali. Di conseguenza viene consentita anche una maggiore espressione delle differenti componenti del repertorio comportamentale. A questo proposito, uno studio condotto su ratti allevati in ambiente arricchito a partire dal periodo dello svezzamento, ha mostrato come comportamenti ritenuti indici di stati ansiosi e normalmente esibiti in presenza di un predatore (in questo caso rappresentato dall'odore dell'urina di un gatto) fossero ridotti significativamente negli animali mantenuti in condizioni di arricchimento. Questi ultimi erano visti trascorrere più tempo nelle vicinanze dello stimolo associato al gatto rispetto ai soggetti di controllo che erano invece allevati nelle normali condizioni di stabulazione [2]. Tale studio dimostra come nell'animale da esperimento il profilo emozionale e la reattività a stimoli potenzialmente avversi siano ampiamente modulabili da parte dello sperimentatore.

Ulteriori evidenze sperimentali indicano poi come la crescita in un ambiente cosiddetto arricchito comporti modifiche morfo-funzionali importanti a livello cerebrale

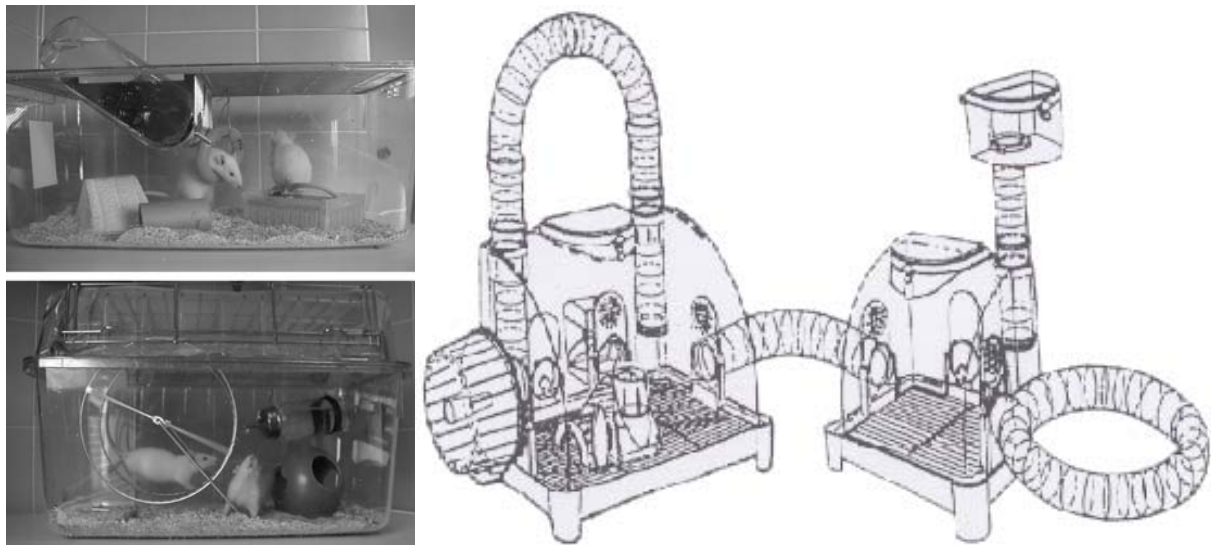


Fig. 1. - Possibili configurazioni di ambienti arricchiti. A sinistra: gabbie da stabulazione fornite di differenti assetti di oggetti manipolabili, in parte mobili, come ruote, anelli, scatole a forma di nido provviste di fori di entrata, ecc. di forma e di colore vario che vengono alternati nei giorni al fine di conservarne la novità. A destra: un modello di arricchimento più dispendioso (SAM dall'inglese *small animal module*, USA), costituito da più moduli intercambiabili. I modelli raffigurati a sinistra presentano il vantaggio rispetto alle gabbie SAM di una più facile applicazione in condizioni standard di laboratorio.

[3, 4]. Parametri neurobiologici che costituiscono indici di un'accreciuta funzionalità del sistema nervoso presentano un certo numero di modifiche importanti. Viene riportata infatti in ratti cresciuti in ambiente arricchito un'aumentata espressione dei geni responsabili della codifica dei recettori per i glucocorticoidi nell'ippocampo e una maggiore produzione di fattori di crescita quali NGF e BDNF [5-7].

Più in generale è stato riportato un incremento significativo dei processi di neurogenesi a livello ippocampale assieme ad alti livelli di mRNA nell'area cerebrotorale [8-10]. Non è attualmente ancora accertato quale sia il fattore critico responsabile dei maggiori livelli di sopravvivenza delle cellule neuronali neonate riscontrati nel ratto a livello del giro dentato ippocampale. Uno studio recente ha individuato, nell'ambito delle procedure per l'arricchimento ambientale, la componente legata all'esercizio fisico volontario (stimolata dalla disponibilità di *running wheels*) come quella maggiormente responsabile dell'accreciuta proliferazione cellulare, della sopravvivenza neuronale e quindi di un'effettiva neurogenesi a livello dell'ippocampo del topo adulto [11]. Effettivamente l'esercizio fisico è stato dimostrato facilitare il recupero del danno neurologico conseguente all'ischemia e migliorare la performance cognitiva [12, 13]. L'attività fisica stimola inoltre la produzione di fattori di crescita e l'espressione genica [14]. Alcuni studi riportano inoltre un'influenza dell'ambiente arricchito anche sui ritmi del ciclo sonno/veglia [15].

Uno studio condotto su un modello animale di ipossia neonatale indica come alcuni deficit neurologici e comportamentali indotti da questo tipo di insulto precoce, quali alterazioni nell'apprendimento spaziale e nel comportamento esplorativo, possano essere contrastati se non completamente recuperati in seguito a un periodo di crescita durante lo sviluppo in condizioni di ambiente fisicamente e socialmente arricchito [16]. Ratti esposti a ipossia neonatale e cresciuti in seguito in ambiente arricchito, presentano un miglioramento in questi parametri comportamentali che si associa anche a una ridotta espressione a livello ippocampale di una specifica proteina quale la parvalbumina (Fig. 2). Tale risultato costituisce un'indice a livello cellulare di accreciuta funzionalità del sistema nervoso coinvolto nella modulazione dei processi di apprendimento.

L'aumentata plasticità del sistema nervoso in risposta alla stimolazione ambientale si conserva anche in età avanzata. Ad esempio topi senescenti (due anni di età) mantenuti per un periodo di tre mesi in ambiente fisicamente arricchito presentano punteggi superiori in un paradigma di apprendimento e di *food seeking* rispetto a soggetti mantenuti in gabbie standard [17, 18]. Quest'ultimo esempio indica come sia possibile intervenire mediante metodiche non farmacologiche, volte alla stimolazione dei naturali meccanismi di

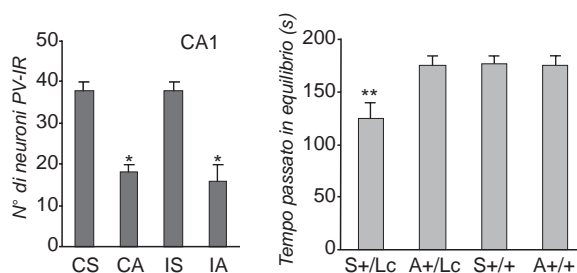


Fig. 2. - *Pannello di sinistra:* numero di neuroni immuno-reattivi per la parvalbumina nelle cellule non piramidali della regione CA1 (corno ammonio) dell'ippo-campo dorsale misurati in animali controllo (C) e in animali esposti a ipossia neonatale (A). Gli animali sono allevati rispettivamente in gabbie standard (S) o viceversa arricchite (A). Come si può notare l'arricchimento si associa a una notevole riduzione nel numero di neuroni PV. *Pannello di destra:* test motorio. Tempo trascorso in equilibrio su un'asticella di legno posta a 20 cm dal suolo misurato in topi mutanti Lurcher (Lc) e wildtype (+/+) cresciuti in gabbie standard (S) o arricchite (A). Come si può osservare l'arricchimento migliora i livelli di coordinazione motoria nei mutanti Lurcher rispetto ai controlli.

reazione e recupero dell'organismo al fine di rallentare i deficit comportamentali conseguenti alla neurodegenerazione che è normalmente associata al processo di invecchiamento. Un ulteriore studio ha caratterizzato le conseguenze positive dell'allevamento in condizioni di ambiente arricchito sull'espressione dei deficit comportamentali di origine genetica [19, ma vedi anche 3]. Topi Lurcher caratterizzati da una mutazione che induce una marcata degenerazione delle cellule di Purkinje nel cervelletto presentano un certo numero di deficit in paradigmi sperimentali che richiedono capacità di equilibrio e più in generale coordinazione sensorimotoria. Tali alterazioni vengono ridotte notevolmente quando questi animali vengono fatti crescere sin dalla nascita in un ambiente fisicamente complesso. E' noto infatti che in tali condizioni viene favorita la stimolazione sensoriale assieme alla possibilità di esercizio fisico, e di conseguenza ne traggono notevole giovamento i processi di coordinazione motoria.

Modulazione di fattori sociali: l'adozione

L'esperienza di pregresse e/o attuali condizioni di stress rappresenta un fattore di rischio importante per l'insorgere precoce di una serie di patologie a eziologia genetica. La condizione di stress sarebbe in grado di interagire con la vulnerabilità dei singoli organismi e i polimorfismi a essi associati. L'esposizione della madre durante la gravidanza a un'intensa condizione di stress è stata associata alla presenza di ritardo mentale e a disturbi del sonno nel bambino [20]. Disturbi similari

sono stati riscontrati in modelli animali e risultano persistere anche in età adulta [4, 21, 22].

Le caratteristiche del contesto sociale postnatale sembrano avere una notevole importanza nel modulare e ridurre gli effetti dello stress prenatale. Uno studio condotto sul ratto ha rivelato come la sostituzione alla nascita della madre naturale (stressata precedentemente durante la gravidanza) con una di controllo adottiva, possa ripristinare nella prole il corretto funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Normalmente i piccoli stressati prenatalmente presentano notevoli alterazioni, sia dal punto di vista dei livelli ormonali che della densità recettoriale dei sistemi dei glucocorticoidi [21] (Fig. 3).

Contesto sociale di crescita e modulazione degli stimoli associati ai due sessi

I fattori di natura sociale esercitano un'influenza marcata sui profili di risposta comportamentale degli individui. La segregazione in contesti a sesso singolo o in isolamento sociale comporta la deprivazione degli stimoli quotidiani relativi alla vita sociale e quindi un'importante fonte di attivazione funzionale dei maggiori sistemi di regolazione fisiologica evolutisi di conseguenza. Studi condotti sui roditori hanno mostrato come variazioni nel rapporto sessi nella nidiata (LGC dall'inglese *litter gender composition*) abbiano la capacità di modulare profondamente l'espressione del repertorio comportamentale dell'individuo in fase di

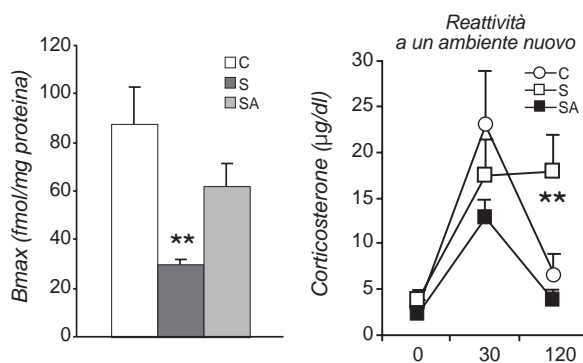


Fig. 3. - *Pannello di sinistra:* densità dei recettori per i glucocorticoidi misurati nell'ippocampo di ratti adulti stressati prenatalmente (S), di ratti stressati prenatalmente ma adottati alla nascita (SA) e ratti controllo (C). *Pannello di destra:* livelli di corticosterone secreti in risposta all'esposizione a un ambiente nuovo negli stessi gruppi di animali. Gli animali S presentano una prolungata secrezione di corticosterone rispetto ai controlli e un ridotto numero di recettori per i glucocorticoidi a livello ippocampale, entrambi indici di un'alterazione nei sistema di regolazione a *feedback* dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Come si può notare l'adozione alla nascita si associa al ripristino di una corretta funzionalità dell'asse.

sviluppo e una serie di indici fisiologici pertinenti agli ormoni gonadici e all'asse della risposta allo stress [23, 24]. Tale processo avviene in parte per via diretta in quanto alcuni specifici comportamenti nella prole in sviluppo vengono stimolati o viceversa depressi in presenza di stimoli derivanti da individui del proprio sesso o del sesso opposto (es. i comportamenti "ludico/affiliativi" caratteristici di stati giovanili, sono principalmente rivolti nel maschio verso partner del proprio sesso). Inoltre il comportamento materno viene indirettamente modulato dalla composizione in sessi della nidiata. Infatti, nei roditori di laboratorio la madre è perfettamente in grado di discriminare il sesso della prole e interagire di conseguenza in maniera differenziale nei confronti di una prole maschile o femminile [25]. In considerazione di un differente investimento riproduttivo associato ai soggetti dei due sessi, in genere i maschi richiedono e ottengono una maggior numero di cure [26-29]. I meccanismi con cui i genitori discriminano la prole secondo il sesso sembrano essersi evoluti al fine di avere come effetto un aumento della *fitness* della specie. Ciò si verificherebbe attraverso una modulazione e focalizzazione dell'investimento parentale volto ad ottimizzare le possibilità di sopravvivenza del piccolo.

La modulazione dei comportamenti espressi dai vari individui nella nidiata familiare e di alcuni importanti parametri fisiologici di questi come conseguenza della manipolazione degli stimoli relativi ai due sessi, potrebbe rivelarsi una strategia utile ai fini di ottenere individui che presentino caratteristiche di maggior resistenza (o viceversa ridotta sensibilità) all'esposizione a insulti perinatali di varia natura, siano essi droghe d'abuso [23, 24], inquinanti ambientali o danno neurologico-funzionale conseguente ad es. a ipossia neonatale.

Prospettive future

Alla luce di quanto detto finora, è stato avviato uno studio per la valutazione del ruolo "terapeutico" dell'esposizione a un ambiente arricchito in animali, nel nostro caso il ratto, che abbiano subito una condizione di ansia perinatale indotta dall'esposizione precoce (1-2 giorni dalla nascita) a atmosfera satura di N₂ per un periodo di circa 30 min [12]. Verrà studiato un modello di neonato a rischio che consenta di conservare la madre genetica e quindi gli aspetti di motivazione legati all'investimento riproduttivo associati alla propria prole. Verrà condotta anche la valutazione del profilo fisiologico-comportamentale della madre che risulta affetta in modo diretto dallo stress conseguente alla cura di una prole con danno neurologico/funzionale. L'approccio sperimentale adottato permetterà un'analisi dei meccanismi regolatori neuro-ormonali coinvolti durante le fasi ontogenetiche di tarda infanzia e adolescenza nello sviluppo delle relazioni sociali e

nell'eventuale disturbo dei loro profili. L'obiettivo è l'individuazione e la definizione di programmi di intervento di natura non farmacologica oppure di integrazione a quest'ultima che si avvalgano della possibilità di apportare significative modifiche alle normali pratiche di stabulazione perchè possano costituire una procedura terapeutica di qualità ma anche di semplice applicazione. Mediante manipolazioni dei fattori socio-ambientali verrà esaminata la possibilità di superare o compensare le deviazioni nella maturazione neuro-comportamentale e sensorimotoria (scale di Fox) attese nei rattini utilizzati come modello di danno ipossico perinatale, e dei loro profili disturbati di attività locomotoria, di abitudine e di esplorazione spontanea. La videoregistrazione di incontri sociali ripetuti tra ratti adolescenti appaiati per fascia d'età, sesso e condizioni sperimentali, permetterà di valutare il possibile insorgere di una socialità disturbata conseguente al danno neurologico/funzionale nella fase peripuberale, la quale è associata all'emergere prepotente degli ormoni gonadici [13].

Indagini epidemiologiche indicano poi come la presenza di una figura di sostegno a vari gradi di familiarità sia una variabile fondamentale per l'instaurarsi di una sana relazione della madre con il bambino soprattutto in presenza di prole con danno neurologico/funzionale. Tale condizione spesso comporta la necessità da parte della madre di mettere in opera strategie comportamentali volte alla compensazione del danno che si associano a stati di affaticamento e stress oltremodo prolungati con la possibile insorgenza di comportamenti parentali ambigui o rifiutanti. A questi ultimi si associano spesso alterazioni importanti dei sistemi fisiologici di regolazione ormonale nervosa e immunitaria. Molti studi hanno riportato difficoltà di interazione tra madre e bambino durante il primo anno di vita, come risultato degli accresciuti segnali di fragilità che il bambino con un danno neurologico trasmette a chi si prende cura di lui rispetto al bambino sano [14, 30].

Tutto ciò evidenzia l'importanza di sviluppare misure di intervento per il sostegno psicologico dei genitori in particolare delle madri nel periodo di ospedalizzazione e nella prima fase di rientro a casa ai fini della riduzione dello stress legato alle condizioni di salute del bambino e del conseguente miglioramento delle interazioni genitori-figlio. Tale tipo di intervento, insieme ai trattamenti riabilitativi precoci diretti al bambino, può essere di aiuto per lo sviluppo ottimale delle capacità sensorimotorie cognitive e affettive del bambino stesso, pur sempre nei limiti determinati dalle sue condizioni di salute. In tale contesto di indagine in modelli animali appropriati verrà condotta una valutazione dei disturbi comportamentali in paradigmi sperimentali di ansia e di depressione. Tale valutazione verrà condotta negli animali sperimentali che si trovino a svolgere un ruolo materno e/o paterno in presenza e cura di una prole affetta da danno neurologi-

co/funzionale [31]. Eventuali stati di affaticamento e stress e la durata di questi nel tempo verranno monitorati, così come la possibile insorgenza di comportamenti disturbati.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 19 luglio 2001.

BIBLIOGRAFIA

1. Laviola G. On mouse pups and their lactating dams: behavioral consequences of early exposure to oxazepam and interacting factors. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;55(4):459-74.
2. Klein SL, Lambert KG, Durr D, Schaefer T, Waring RE. Influence of environmental enrichment and sex on predator stress response in rats. *Physiol Behav* 1994;56(2):291-7.
3. Chapillon P, Manneche C, Belzung C, Caston J. Rearing environmental enrichment in two inbred strains of mice: 1. Effects on emotional reactivity. *Behav Genet* 1999;29(1):41-6.
4. Weinstock M, Fride E, Hertzberg R. Prenatal stress effects on functional development of the offspring. *Prog Brain Res* 1988; 73:319-31.
5. Falkenberg T, Mohammed AK, Henriksson B, Persson H, Winblad B, Lindfors N. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus is associated with improved spatial memory and enriched environment. *Neurosci Lett* 1992;138(1):153-6.
6. Mohammed AH, Henriksson BG, Soderstrom S, Ebendal T, Olsson T, Seckl JR. Environmental influences on the central nervous system and their implications for the aging rat. *Behav Brain Res* 1993;57(2):183-91.
7. Olsson T, Mohammed AH, Donaldson LF, Henriksson BG, Seckl JR. Glucocorticoid receptor and NGFI-A gene expression are induced in the hippocampus after environmental enrichment in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res* 1994;23(4):349-53.
8. Ferchmin PA, Eterovic VA. Forty minutes of experience increase the weight and RNA content of cerebral cortex in periadolescent rats. *Dev Psychobiol* 1986;19(6):511-9.
9. Kempermann G, Brandon EP, Gage FH. Environmental stimulation of 129/SvJ mice causes increased cell proliferation and neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Curr Biol* 1998; 8(16):939-42.
10. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; 386:493-5.
11. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neurosci* 1999;2:266-70.
12. Dell'Anna ME, Calzolari S, Molinari M, Iuvone L, Calimici R. Neonatal anoxia induces transitory hyperactivity, permanent spatial memory deficits and CA1 cell density reduction in developing rats. *Behav Brain Res* 1991;45(2):125-34.
13. Renner MJ, Rosenzweig MR. Social interactions among rats housed in grouped and enriched conditions. *Dev Psychobiol* 1986; 19(4):303-13.

14. Cobiella CW, Mabe PA, Forehand RL. A comparison of two stress-reduction treatments for mothers of neonates hospitalized in a neonatal intensive care unit. *Child Health Care* 1990;19(2):93-100.
15. Mirmiran M, Van den DH, Uylings HB. Sleep patterns during rearing under different environmental conditions in juvenile rats. *Brain Res* 1982;233(2):287-98.
16. Iuvone L, Geloso MC, Dell'Anna E. Changes in open field behavior, spatial memory, and hippocampal parvalbumin immunoreactivity following enrichment in rats exposed to neonatal anoxia. *Exp Neurol* 1996;139(1):25-33.
17. Warren JM, Zerweck C, Anthony A. Effects of environmental enrichment on old mice. *Dev Psychobiol* 1982;15(1):13-8.
18. Green EJ, Greenough WT, Schlumpf BE. Effects of complex or isolated environments on cortical dendrites of middle-aged rats. *Brain Res* 1983;264(2):233-40.
19. Caston J, Devulder B, Jouen F, Lalonde R, Delhaye-Bouchaud N, Mariani J. Role of an enriched environment on the restoration of behavioral deficits in Lurcher mutant mice. *Dev Psychobiol* 1999;35(4):291-303.
20. Stott DH. Follow-up study from birth of the effects of prenatal stresses. *Dev Med Child Neurol* 1973;15(6):770-87.
21. Maccari S, Piazza PV, Kabbaj M, Barbazanges A, Simon H, Le Moal M. Adoption reverses the long-term impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress. *J Neurosci* 1995;15(1 Pt 1):110-6.
22. Vallee M, Maccari S, Dellu F, Simon H, Le Moal M, Mayo W. Long-term effects of prenatal stress and postnatal handling on age-related glucocorticoid secretion and cognitive performance: a longitudinal study in the rat. *Eur J Neurosci* 1999;11(8):2906-16.
23. Laviola G, Terranova ML. The developmental psychobiology of behavioural plasticity in mice: the role of social experiences in the family unit. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;23(2):197-213.
24. Cirulli F, Laviola G. Paradoxical effects of D-amphetamine in infant and adolescent mice: role of gender and environmental risk factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24(1):73-84.
25. Petruzzi S, Chiarotti F, Alleva E, Laviola G. Limited changes of mouse maternal care after prenatal oxazepam: dissociation from pup-related stimulus perception. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;122(1):58-65.
26. Moore CL, Power KL. Variation in maternal care and individual differences in play, exploration, and grooming of juvenile Norway rat offspring. *Dev Psychobiol* 1992;25(3):165-82.
27. Moore CL, Wong L, Daum MC, Leclair OU. Mother-infant interactions in two strains of rats: implications for dissociating mechanism and function of a maternal pattern. *Dev Psychobiol* 1997;30(4):301-12.
28. Francis DD, Champagne FA, Liu D, Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the development of individual differences in stress reactivity. *Ann N Y Acad Sci* 1999;896:66-84.
29. Liu D, Diorio J, Day JC, Francis DD, Meaney MJ. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci* 2000;3(8):799-806.
30. Miles MS, Funk SG, Kasper MA. The neonatal intensive care unit environment: sources of stress for parents. *AACN Clin Issues Crit Care Nurs* 1991;2(2):346-54.
31. Laviola G. Mouse models of emotional postpartum disorders. *Ann Ist Super Sanità* 1993;29(1):153-62.