

REVIEW ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2016;55(2):75-88
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

생애초기스트레스가 중추신경계 구조 및 기능 발달에 미치는 영향 : 동물모델 연구문헌 리뷰

연세대학교 의과대학 의학과,¹ 서울지방병무청,² 연세대학교 의과대학 정신과학교실³

김민지¹ · 김종선² · 석정호³

Effects of Early-Life Stress on the Structural and Functional Development of Central Nervous System : A Review of the Studies Focusing on Animal Models

Min Ji Kim, MD¹, Jong Sun Kim, MD², and Jeong Ho Seok, MD, PhD³

¹Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

²Seoul Regional Military Manpower Office, Seoul, Korea

³Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Early-life stress (ELS), a complex traumatic stress including abuse, neglect and bullying during childhood or adolescence, is closely related to the development of psychiatric disorders. Conduct of a prospective study on the effect of ELS in human subjects is difficult due to ethical issues and limitations, and animal model study can be a reasonable alternative. Articles regarding structural and functional changes in the animal brain associated with ELS have been reviewed in this study. An up-to-date literature search on the effect of ELS on animal brain was performed ; keywords included ELS, central nervous system (CNS), and animal study using PubMed. A total of 623 articles were found and important articles were reviewed. First, we summarized the neurobiological changes in CNS associated with ELS, and then the effects of ELS on emotional and cognitive function and behavioral characteristics were recapped. ELS can induce overreactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and cortical-subcortical structural changes including prefrontal cortex, hippocampus, and amygdala. These changes may be associated with neuroendocrine, cognitive, and emotional dysfunctions and related behavioral changes. Although most animal model studies used a single mode of stress, ELS tends to be experienced with complex types in human-life. Design of a new animal model examining the effects of complex trauma during early-life is important. Studies on the association between complex trauma and brain development can provide important insights regarding the pathogenetic mechanism of complex psychiatric disorders such as personality disorder and treatment-resistant depression.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2016;55(2):75-88

KEY WORDS Early-life stress · Central nervous system · Animal model.

Received December 4, 2015
Revised March 23, 2016
Accepted March 23, 2016

Address for correspondence
Jeong Ho Seok, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Gangnam Severance Hospital,
Yonsei University College of Medicine,
211 Eonju-ro, Gangnam-gu,
Seoul 06273, Korea
Tel +82-2-2019-3343
Fax +82-2-3462-4304
E-mail johnstein@yuhs.ac

서 론

생애초기스트레스(early-life stress)란, 아동-청소년기에 자신의 대처능력을 넘어서는 스트레스 사건에 반복적으로 노출되면서 경험하게 되는 다양하고 복합적인 외상적 경험 (complex developmental trauma)을 의미한다.¹⁾ 뇌가 발달하는 성장기 동안에 겪은 학대, 방임, 성폭력, 가정폭력, 파도 립 등과 같은 만성적이고 반복적인 스트레스는 중추신경계의 구조 및 기능 발달, 그리고 행동양상 및 정서기능에 부정적인 영향을 미친다는 것이 많은 연구들에서 보고되고 있다.^{2,3)}

만성적인 생애초기스트레스에 노출된 경우 성인기에 이르러서도 다양한 정신건강의 문제가 생길 수 있기 때문에 생애초기스트레스의 부정적 영향은 개인 건강의 수준을 넘어 사회적 문제로까지 확대될 수 있다. 인간 고유의 고차원적 인지기능과 정서기능의 조절에 관련된 뇌영역은 출생 후부터 사춘기까지 매우 긴 발달과정을 거치는데, 이 기간 동안 경험한 반복적이고 복합적인 외상경험은 특히 정서처리 기능에 있어 변화하기 어려운 부정적 영향을 미칠 수 있다. 즉, 아동기나 청소년기에 반복적인 외상경험을 한 경우 긍정적 정서자극에는 둔감해지고 부정적 정서자극에 매우 민감해지

는 정서기능의 변화가 나타날 수 있는데 이러한 변화는 스트레스환경에서 벗어난 성인기에도 지속되어 정신질환 발생의 중요한 선행요인의 하나로 생각되고 있다.¹⁾

이를 바탕으로, 생애초기스트레스는 특히 성인기에서의 만성 우울증 및 경계성인격장애(borderline personality disorder)의 발병과 높은 연관성을 보인다.^{4,5)} 만성우울증 및 경계성인격장애는 다른 질환에 비해 자살 및 자해를 시도할 위험성이 높은 반면, 약물 치료 반응은 좋지 않은 편이고 재발의 위험성이 높다. 최근 연구(STAR*D)에 따르면, 주요우울장애 환자의 단계별 약물치료에서 두 가지 계열의 약물을 사용한 경우에도 환자의 절반 정도만이 관해에 이르고, 관해에 이르렀다 하더라도 40% 이상은 재발을 하는 것으로 보고되었다.⁶⁾ 한편, 다른 연구에서는 경계성인격장애의 치료를 위해 비교적 이른 시기에 치료적 개입을 하는 것이 효과적인 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 따라서 치료가 힘든 난치성우울증이나 경계성인격장애에서 질병 발생에 대한 기전을 좀 더 포괄적이고 통합적으로 이해하여 초기에 개입하는 것은 치료효율을 높이고 재발이나 증상악화를 막는 데 중요할 것이라 생각된다.

생애초기스트레스가 정신질환 발병에 기여하는 과정을 이해하기 위해 많은 연구들이 진행되어 오고 있다. 사람에게 정신적 외상을 직접 유발하여 행동반응 및 생체변화를 연구하기에는 많은 제한이 있기 때문에, 사람을 대상으로 한 연구들은 후향적 연구들이 대부분이다. 이와 대조적으로 동물모델을 이용한 연구에서는 여러 가지의 스트레스 조건을 만들어 낼 수 있고, 각 실험군에서의 결과를 대조군과 비교함으로써 생애초기스트레스와 같은 환경적 요인이 정신질환의 발병에 관여하는 기전을 밝히는 데 도움이 되고 있다. 그러나 인간의 뇌기능은 동물에 비해 훨씬 더 복잡하기 때문에 동물모델에서 발견된 연구결과를 임상에 바로 적용하는 데는 한계가 있을 수 있다. 최근까지 유전적 요인이나 환경적 요인이 정신질환에 미치는 영향에 대해서는 많은 동물모델 연구들이 진행되어 왔지만, 생애초기스트레스가 기분장애 등의 정신질환의 발병에 기여하는 과정을 연구하기 위한 정립된 실험적 동물모델은 불충분한 상황이다.⁸⁾ 그러므로 생애초기스트레스가 중추신경계의 구조 및 기능 발달에 미치는 영향을 조사하고, 정신질환의 발병에 기여하는 과정을 자세하게 이해하기 위해 좀 더 세밀한 연구들이 진행되어야 한다. 이 논문에서는 현재까지의 연구에 사용된 생애초기스트레스 동물모델들, 특히 설치류(rodent) 중 랫드(rat)를 이용한 연구가 가장 많이 진행되었으므로 이를 이용한 연구를 중심으로 생애초기스트레스가 중추신경계의 구조 및 기능 발달에 미치는 영향에 대한 연구논문들을 검토하고 스트레스 유도시기에 따른 연구를 정리하여 발전적 연구 모델 수립을 위한

제안을 해보려고 한다.

방 법

생애초기스트레스가 중추신경계의 구조 및 기능 발달에 미치는 영향에 대한 최근까지의 동물모델 연구문헌의 검색을 위하여 생애초기스트레스(early-life stress)와 중추신경계(central nervous system) 및 동물 연구(animal study)를 중심 단어(keyword)로 하여 PubMed 검색을 시행한 결과, 총 623개의 문헌이 검색되었다. 이 논문들에서 특히 랫드를 이용하여 생애초기스트레스의 중추신경계에 대한 영향을 연구한 종설과 원저 문헌을 중심으로 중복되는 내용에 대해서는 대표적인 논문을 선택하여 검토하였다. 이 논문에서는 검토된 연구결과를 '신경생물학적 변화'와 '인지-정서기능의 변화'로 하위분류하여 정리하였다.

본문에 앞서 랫드 동물모델에서 생활주기에 따른 생애초기스트레스 유도방법과 각 모델들이 인간에서 일어나는 어떤 스트레스를 모델링한 것인지에 대해 간략히 설명하여 본 논문을 이해하는 데 도움이 되도록 하였다.

신경생물학적 변화에 관한 부분은, 스트레스 반응에 대한 시상하부-뇌하수체-부신피질 축(Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis, 이하 HPA axis)의 변화와 해마(hippocampus) 및 편도체(amygdala) 등의 뇌의 구조적 변화에 대해 정리하였고, 세로토닌(serotonergic) 및 카테콜아민(catecholaminergic) 신경계의 신호전달체계에 대한 영향을 검토하였다.

정서 및 인지기능의 변화에 관한 부분은, 랫드의 생활주기에 따라 출생 전(prenatal), 출생 후(postnatal), 청소년기(juvenile)의 각 시기별 생애초기스트레스가 정서 및 인지기능에 미치는 영향과 이와 연관된 행동적 변화에 대해 검토하였고 인간의 애착이론과 연결하여 고찰하였다.

랫드 동물모델에서 생활주기에 따른 생애초기스트레스 유도방법

인간의 생애주기를 고려하였을 때, 생애초기스트레스는 크게 주산기, 유아기, 청소년기로 나뉘볼 수 있고, 이를 랫드의 생활주기(life cycle)에 대응시켜 보면 각각 출생 전(prenatal), 출생 후(postnatal), 청소년기(juvenile)로 구현될 수 있다. 따라서 본 섹션에서는 랫드의 각 시기별 생애초기스트레스 연구 모델 중 대표적인 방법들을 설명하고, 각 모델들이 인간에서 일어나는 어떤 스트레스를 모델링한 것인지에 대해 기술하였다.

출생 전 스트레스(Prenatal stress) 유도방법

모체 랫드에 덱사메타손 주입

생애초기스트레스는 HPA axis를 과활성화시켜 혈중 글루코코티코이드 농도를 높이는 것으로 잘 알려져 있다.⁹⁾ 따라서 랫드 모체에 직접적인 스트레스를 가하지 않더라도 덱사메타손을 바로 랫드에 주입시켜서 생애초기스트레스를 유발한 효과를 나타낼 수 있다. 사람에서도 스트레스 상황에서는 혈중 글루코코티코이드 농도가 높아지는데, 이와 같은 현상을 랫드에서 시뮬레이션한 것이라 생각할 수 있다. 따라서 임신 후반기의 재태주령에 속하는 랫드 모체에 덱사메타손을 주입한 후, 태어난 새끼 랫드의 정서 및 인지능력 변화와 관련된 행동들을 관찰하거나 신경생물학적 변화를 실험적으로 확인해볼 수 있다.

모체 랫드에게 스트레스 주기

생애초기스트레스를 유발하기 위해 출생 전 모체 랫드에게 직접적으로 스트레스를 주는 대표적인 방법은 출생 전 감금 스트레스(prenatal restraint stress, 이하 PRS) 및 출생 전 사회적 스트레스(prenatal social stress, 이하 PSS)이다. 먼저, PRS는 임신한 랫드를 임신 11일째부터 출산 전까지 하루에 세 번, 45분 동안 밝은 빛이 비춰지는 실린더 안에 감금시켜 생애초기스트레스를 유발하는 방법으로, 사람에서 임산부에게 물리적으로 스트레스를 줌으로써 주산기 스트레스를 유발하는 것과 유사하다.¹⁰⁾

PSS 역시 PRS와 함께 출생 전 스트레스를 유발하는 데 효과적인 방법으로 생각되고 있으며, 이 방법은 임신한 랫드를 마지막 재태주령 기간 내내 하루에 10분씩 수유 중인 낯선 어미 랫드들이 있는 공간에 함께 두어 스트레스를 유발하는 것이다.

출생 후 생애초기스트레스(Postnatal stress) 유도방법

출생 전 시기에 스트레스를 유발하는 것에 비해 출생 후 시기에 스트레스를 유발하는 방법은 훨씬 다양하다. 대표적으로 모성분리 및 모성박탈, 공동둥지(communal nesting) 및 빈곤둥지(impoverished nesting) 등이 있고, 이 외에도 약물을 이용한 스트레스 유발, 부성 효과 등이 있다.

모성분리 및 모성박탈

모성분리 및 모성박탈은 랫드를 이용한 생애초기스트레스 연구 모델에서 가장 많이 사용되는 스트레스 유발방법으로, 출생 직후의 새끼 랫드와 모체를 서로 분리시키는 방법이다. 이는 인간에 비교하였을 때 신생아를 어머니에게서 물리적으로 분리시켜 제대로 된 양육을 막는 생애초기스트레스로

볼 수 있겠다. 모성분리 및 모성박탈 시, 어미와 새끼를 분리시키는 시간이나 횟수 등을 변수로 두어 다양한 연구를 가능케 할 수 있고 이 변수에 따라 각기 다른 결과를 보일 수 있는 것으로 알려져 있다.¹¹⁾

공동둥지(Communal nesting)

랫드는 보통 한 쌍의 어미-새끼가 한 둥지에서 생활을 하지만, 공동둥지 모델에서는 한 둥지 안에 여러 쌍의 어미-새끼가 함께 모여 살도록 설계되어 있다.¹²⁾ 즉, 생후 1일부터 이 유기(weaning)까지 부양행동(care-giving behavior)을 서로 공유하며 살게 되며 생애초기 단계에 모성 관리 및 또래 상호작용의 밀도가 매우 높은 환경에 처하게 되는데, 이러한 환경이 스트레스로 작용할 수 있다. 인간에 비교하면, 자녀의 수가 많아서 어머니가 자녀 한 명 한 명을 세심하게 돌보지 못하는 상황과 유사하다.

빈곤둥지(Impoverished nesting)

공동둥지와는 다른 개념으로 둥지 안에 공급되는 재료들을 제한하거나 크기를 줄이는 등의 방법을 통해 둥지의 환경을 빈곤하게 제공함으로써 스트레스를 유발하는 방법이다.¹³⁾ 사람에 비교하면, 경제적으로 빈곤하거나 주거 환경이 양육에 적합하지 않은 환경 속에서 자녀를 키우는 것으로 생각할 수 있겠다.

청소년기 스트레스 유도방법

실제로 인간 사회에서는 청소년기의 따돌림이나 폭력 등으로 인한 스트레스가 생애초기스트레스로 작용하여 이후 성인의 정신건강에 상당한 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있다. 이를 랫드에서 시뮬레이션하기 위해, 생후 23~28일에 해당하는 청소년기 랫드들을 일정 기간 동안 고양이 체취나 강제수영, 발충격(footshock) 등을 이용하여 스트레스를 유발시키는 방법으로 몇몇 연구들이 진행되었다.¹⁴⁾ 그러나 청소년기 스트레스에 대한 동물모델 연구는 많이 이루어지지 않은 상황이고, 효과적인 스트레스 유발방법에 대해 합의된 바가 없는 실정이다.

생애초기스트레스로 인한 신경생물학적 변화 (Neurobiological Change)

생애초기스트레스가 장기적으로 지속되는 경우, 항상성 유지를 위한 알로스타틱 부하(allostatic load)가 늘어나 HPA axis 기능의 장기적 변화가 일어나는데, 이는 혈중 코티솔 농도뿐만 아니라 뇌의 구조 및 신경전달물질체계에도 영향을

미치게 된다.¹⁵⁾ 따라서 본 섹션에서는 HPA axis 변화를 중심으로 한 신경내분비(neuroendocrine) 영역, 해마 및 편도체와 전전두엽피질을 중심으로 한 신경해부(neuroanatomic) 영역, 그리고 세로토닌과 카테콜아민을 중심으로 한 신경전달물질체계(neurotransmitter) 영역으로 나누어 각 영역에서의 신경생물학적 변화에 대해 기술하였다.

신경내분비계 변화(Neuroendocrine change)

HPA axis 변화로 인한 기능적 영향

스트레스가 급격히 주어지는 상황에서는 시상하부의 실방핵(paraventricular nucleus)에서 코르티코트로핀분비호르몬(corticotropin-releasing hormone, 이하 CRH)이 과분비되고 이는 다시 뇌하수체의 부신피질자극호르몬(adrenocorticotropic hormone, 이하 ACTH)의 분비를 자극하여, 부신피질에서의 코르티코스테로이드(corticosteroid)가 분비되도록 일련의 HPA axis가 활성화된다. 이후, 해마에서 글루코코티코이드와 글루코코티코이드 수용체의 결합을 통한 음성 피드백기전을 통해 스트레스 상황에 적응을 한다.¹⁶⁾ 이처럼 HPA axis의 활성을 통한 글루코코티코이드의 혈중 농도 상승은 갑작스러운 스트레스 상황에 대한 즉각적 반응을 유도하여 항상성을 유지할 수 있게 한다.¹⁷⁾ 그러나 이러한 스트레스 상황이 만성적으로 지속된다면, HPA axis는 반복적으로 활성화되어 해마에서의 글루코코티코이드 수용체와 광물코티코이드(mineralocorticoid) 수용체의 발현을 감소시키므로 피드백기전에 대한 민감성이 점차 떨어져 항상성 유지에 문제를 초래한다. 이 과정에서 글루코코티코이드의 지속적인 혈중 농도 상승은 호흡이나 맥박, 혈압 등을 증가시켜 에너지 대사량이 높아지고 자율신경계에까지도 영향을 미치게 된다. 뿐만 아니라, 높은 농도의 글루코코티코이드는 에너지 합성 과정을 방해하고, 인슐린 같은 대사 호르몬과 포도당 대사의 변형에까지 영향을 주어 신경내분비계, 자율신경계, 면역계 등의 다양한 생리체계에 부정적 영향을 미치게 된다.¹⁸⁾ 생애초기스트레스 역시 오랜 기간 동안 HPA axis의 과활성화를 야기하여 혈중 글루코코티코이드를 과다 생성시키고, 불안 및 우울 유사행동을 증가시킨다는 점이 역학적으로, 임상적으로, 그리고 많은 동물연구들에서도 증명되고 있다.¹⁹⁾

한 연구에서는 임신한 어미 랫드에게 감금스트레스(PRS)를 유도한 결과 해당 어미로부터 태어난 랫드들에서 성별에 상관없이 출생 후 스트레스에 대한 코르티코스테론의 반응성이 증가됨을 관찰하였고,²⁰⁾ 신생아기와 청소년기, 그리고 성년기 모두에서 해마에서의 글루코코티코이드 수용체와 광물코티코이드 수용체가 감소함을 관찰하였다.²¹⁾ 또 다른

연구에서는 임신 중인 어미 랫드에게 텍사메타손을 주입한 경우 HPA axis에 영향을 받아 새끼 랫드가 출생 후 성인기가 되었을 때 혈중 코르티코스테론 및 ACTH의 농도가 증가된 결과를 보고했다.²²⁾ 비슷한 실험으로, 임신 중인 어미 랫드를 사회적으로 격리시키는 스트레스를 주었을 때, 이 어미에게서 태어난 랫드들은 성인기에 도달한 후 스트레스에 대한 HPA axis의 반응성과 불안 관련행동이 증가함을 보였고, 해마에서의 광물코티코이드 수용체의 mRNA 발현이 감소된 것을 확인할 수 있었다.²³⁾ 출생 후 모성박탈이나 모성분리를 유도한 경우에도, 성인기에 이르러 대조군에 비해 HPA axis의 과활성화를 보였고 공격적인 행동이 증가한 것으로 나타났다.²⁴⁾

최근 연구에서는 출생 전과 출생 후에 텍사메타손을 주입하여 생애초기스트레스를 준 랫드에서 뇌의 뉴로스테로이드(neurosteroid) 생성기능이 저하되고, 더 나아가서는 GABA_A 수용체의 인산화 및 소단위구성의 변화를 통해 뉴로스테로이드(neurosteroid)의 활성화가 방해받는다고 보고되고 있다.^{25,26)} 이는 GABA성 신경전달체계의 변화가 생애초기스트레스로 인한 HPA axis 활성화증가와 관련되어 있다는 점을 강력하게 지지하고 있으며, 연관된 기전에 대해서는 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

신경해부학적 변화(Neuroanatomic change)

해마 및 편도체의 구조적 변화

스트레스 상황에서는 HPA axis 및 청반핵(locus coeruleus) 등이 자율신경계의 스트레스 반응 체계와 상호작용하여 스트레스 상황을 조절한다.²⁷⁾ 스트레스 반응을 조절하는 뇌의 구조체계는 크게 세 가지의 주요 영역으로 나뉘는데, 첫 번째는 중뇌피질 및 중뇌변연 체계(mesocortical and mesolimbic system)로 정서 인식과 예측에 관여를 한다. 두 번째는 궁상핵(arcuate nucleus)으로 통증감각의 조절과 관련되어 있다. 세 번째는 편도-해마 복합체로 스트레스 반응체계 활동의 시작, 확장, 종료에 관여할 뿐만 아니라 사회정서적 기능에도 관여하기 때문에, 생애초기스트레스가 향후의 행동 양상에 부정적인 영향을 미치는 데 중요한 연관성을 갖는 구조로 알려져 있다.²⁸⁾

해마부위에서 생애초기스트레스에 의해 일어나는 변화에 대해서 많은 연구들이 진행되고 있다. 태어난 지 9일된 랫드를 24시간 동안 모성박탈(maternal deprivation)시킨 결과, 성년기에 이르러 해마의 부피가 평균적으로 대조군 해마의 71%까지 감소하는 것을 관찰할 수 있었을 뿐 아니라 추체세포층(pyramidal layer) 및 과립층(granular layer)의 크기도 감소하여 대조군에 비해 각각 평균 62%, 그리고 60%에 해당되는 것을 관찰했다.²⁹⁾ 생애초기스트레스는 특히 해마에서

아문의 뿔(cornu ammonis, 이하 CA) 영역인 CA1과 CA3에서 수상돌기 복잡성과 수상돌기 가지밀도(spine density)가 줄어들게 만들고,³⁰⁾ 치아이랑(dentate gyrus, 이하 DG)의 수상돌기 복잡성과 과립세포(granular cell)의 수와 밀도를 감소시키며,³¹⁾ DG와 CA 지역 모두에서 별아교세포(astrocytes)의 밀도를 감소시키는 것으로 알려졌다.³²⁾ 또 다른 연구에서는 랫드에 출생 전 스트레스를 가한 경우 안쪽전두엽피질(medial prefrontal cortex) 및 해마에서 파르브알부민-양성(parvalbumin-positive) GABA성 신경사이세포의 밀도가 감소한 것으로 나타났다.³³⁾ 뿐만 아니라, 생애초기스트레스는 해마에서 진행되는 신경세포생성(neurogenesis)에 부분적 변화를 야기하여 해마의 부피가 감소되고 해마-관련 인지기능(hippocampal-related cognitive functions)에 변화를 일으키는 것으로 알려져 있다.³⁴⁾

한편, 편도체와 생애초기스트레스의 관계에 대해서도 연구가 진행되었는데, 출생 후 모성분리(maternal separation) 스트레스에 노출되었던 랫드의 경우 성년기에 편도체의 수상돌기분지(dendritic arborization)의 부피가 증가하는 것으로 보고되었다.³⁵⁾

전전두엽피질(Prefrontal cortex)의 구조적 변화

생애초기스트레스는 인지기능의 저하에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 특히 전전두엽피질(prefrontal cortex) 및 위관자이랑(superior temporal gyrus) 영역이나, 뇌의 균형발달에 연관되어 있는 뇌량(corpus callosum) 등의 구조 및 기능 변화가 생애초기스트레스에 의한 인지기능 저하와 연관되어 있는 것으로 보고된다.^{36,37)} 한 연구에서는 생후 9 일된 랫드를 24시간 동안 어미로부터 분리시키는 모성박탈(maternal deprivation) 스트레스를 유도한 후 성인기에 도달한 시점에서 스트레스를 받지 않은 대조군과 비교하였을 때 전전두엽피질의 부피가 28% 감소된 것을 발견했고, 이 밖에도 뇌량팽대부뒷쪽피질(retrosplenial cortex)의 부피가 30%, 운동피질의 부피가 15% 감소한 것을 관찰했다.³⁸⁾ 또한 어미로부터 일시적으로 떨어져 있는 모성분리 스트레스를 받은 랫드에서는 안쪽전두엽피질(medial prefrontal cortex)에서 피라미드신경세포의 II/III층에서 꼭대기수상돌기(apical dendrites)와 기저수상돌기(basal dendrites) 모두 가지밀도(spine density) 감소와 기저수상돌기가지(basal dendrite tree)의 위축을 확인할 수 있었고, 명암탐험검사(light/dark exploration test)에서 불안관련 행동양상이 증가되었다.³⁹⁾

신경전달물질체계의 변화(Neurotransmitter changes)

몇몇 연구에서는 임신 중에 어미 랫드에게 감금 스트레스

(PRS)를 준 그룹에서 태어난 랫드에서 등쪽솔기핵의 세로토닌과 트립토판수산화효소(tryptophan hydroxylase)의 발현이 유의하게 증가하는 것이 관찰되었고,⁴⁰⁾ 출생 전 어미 랫드에게 텍사메타손을 주입한 개체에서 태어난 랫드는 생후 성장 과정에서 세로토닌의 전환율이 감소된 것으로 관찰되었다.⁴¹⁾ 뿐만 아니라, 임신 중 감금 스트레스(PRS)를 받은 어미 랫드에서 태어난 새끼의 경우 해마에서의 세로토닌1A(이하 5-HT1A) 수용체의 결합능이 감소된 것도 관찰되었다.⁴²⁾

출생 후 모성분리를 시킨 랫드에서도 해마의 세로토닌 농도와 전환율이 증가하는 것으로 관찰되었고,⁴³⁾ 등쪽솔기핵에서 세로토닌재흡수 차단제에 의한 세로토닌성 신경세포의 활성화 억제효과가 뚜렷이 증가되었으며⁴⁴⁾ 5-HT1A의 수용체 민감성이 감소한 것이 관찰되었다.⁴⁵⁾ 다른 연구에서는 출생 전 스트레스를 준 수컷 랫드에서 출생 후 우울증 유사 행동을 보임과 동시에, 암컷과는 달리 수컷 새끼의 태반에서만 peroxisome proliferator-activated receptor alpha, insulin-like growth factor binding protein 1, hypoxia-inducible factor 3 α , glucose transporter 4와 같은 유전자의 발현이 증가됨을 바탕으로 생애초기스트레스에 대한 취약성에 성별 차이를 제시하기도 하였다.⁴⁶⁾ 한편, 생애초기스트레스로 인해 주산기 글루코코티코이드 농도가 증가한 경우, 성인기에 도달하였을 때 흑질치밀부(substantia nigra pars compacta) 및 복측피개영역(ventral tegmental area)에서의 도파민성 신경원의 밀도가 증가할 뿐만 아니라 분포에도 변화가 있음을 관찰하였다.⁴⁷⁾

세로토닌과 HPA axis의 기능변화의 연관성을 보고한 연구도 있다. 이 연구에서는 출생 전 및 출생 후 스트레스를 가한 후, 해마의 글루코코티코이드 수용체 mRNA 농도, 스트레스에 대한 코티코스테로이드의 반응, 성인기에서의 행동변화, 그리고 세로토닌 운반체의 유전형(genotype) 사이의 상호작용에 대해 분석하였다. 그 결과, 세로토닌 운반체의 유전자형에 따라 해마에서의 글루코코티코이드 수용체 mRNA 유전자 발현이 유의한 차이를 보였는데 출생 전 스트레스를 경험한 경우 해마부위의 세로토닌 운반체의 유전자형에 따른 차이가 사라지는 상호작용을 확인할 수 있었고 성인기의 우울유사행동 및 불안유사행동 등의 변화를 야기했다.⁴⁸⁾

생애초기스트레스로 인한 정서 및 인지기능 변화

생애초기스트레스를 받은 랫드의 행동 양상

생애초기스트레스로 인한 랫드의 정서 및 인지기능 변화를 살펴보기 이전에, 생애초기스트레스로 인한 정신병리 현

상을 랫드에서 시뮬레이션할 수 있는지에 대해 알아보아야 할 것이다. 본 섹션에서는 생애초기스트레스를 받은 랫드의 정서 변화 및 인지기능 변화에 따라 어떠한 행동 양상을 보이는지에 대해 정리해 보았다.

생애초기스트레스를 받은 랫드의 정서 및 행동 변화 양상

사람에서는 정서처리 기능의 변화를 표정이나 말, 행동 등을 통해 쉽게 알아차릴 수 있지만, 동물모델 연구에서는 행동의 변화가 정서기능의 변화를 반영할 수 있는지에 대해서 많은 논란이 있었다. 하지만, 현재까지의 설치류 연구들을 통해 랫드에서도 스트레스 유도 후에 사람에서의 우울 및 불안 정서와 대응될 만한 우울유사행동(depression-like behavior)이라든지 불안유사행동(anxiety-like behavior) 등의 행동 변화가 일관성 있게 나타나는 것이 밝혀졌다.

먼저, 사람에서 우울증의 가장 핵심 증상인 흥미 감소(loss of enjoyment)는 랫드에서 '무쾌감증(anhedonia)'으로 나타날 수 있는데, 이를 측정하기 위해 랫드의 당(sucrose) 선호도 및 소비량이 감소하는지를 확인하거나 두개내자기자극법(intracranial self-stimulation technique)을 이용하여 보상 회로에 전기적 자극을 주어 쾌감 상태를 유발하는 자극의 역치가 증가하는지를 확인할 수 있다.⁴⁹⁾ 또한 우울증 환자는 스트레스 상황에서 이를 극복하려는 동기가 소실(loss of motivation)되는 것이 특징적인데, 이는 랫드에서 스트레스 상황 시 수동적 대처전략(passive coping strategies)이나 감소된 운동성(low locomotor activity)으로 표현된다.⁵⁰⁾ 즉, 강제 수영검사(forced-swimming test ; 탈출이 불가능한 실린더 안에 물을 채우고 랫드를 가두는 검사)나 꼬리걸기검사(tail suspension test ; 수평으로 걸려 있는 막대에 랫드의 꼬리를 테이프로 붙여 거꾸로 수분간 매달아 놓는 검사)를 통해 랫드에게 즉각적인 스트레스를 유발하였을 때, 적극적으로 움직여서 빠져나가려 하지 않고 오히려 부동자세(immobile posture)를 취하는 대처 양상을 보이는지 확인해 볼 수 있다.⁵¹⁾ 이 밖에도 우울증 환자에서 보이는 수면이상 증상은 랫드에서 수면/활동양상 변화(altered sleep/activity patterns)로 나타날 수 있는데 이는 뇌파검사(electroencephalography)를 통해 수면구조(sleep architecture)의 변화로 관찰할 수 있고, 코티솔 증가(hypercortisolism)로 인한 증상은 스트레스체계의 과활성화(hyperactivity of the stress system)로 확인해 볼 수 있다.⁵²⁾

흔히 우울증 환자는 불안(anxiety) 증상을 함께 보이게 되는데, 이를 랫드에서는 불안유사행동(anxiety-related behaviors)으로 확인해 볼 수 있으며, 다음과 같은 대표적인 검사 방법이 있다. 오픈필드실험(open field test)에서는 랫드가 밝고

넓은 상자 안에 놓이고 이 안에서 일정 시간 동안 랫드의 이동 경로와 움직인 총 거리를 측정하게 되는데, 더 많이 움직이는 랫드일수록 불안 증상을 더 많이 나타내는 것으로 해석될 수 있다.⁵³⁾ 높은십자형미로(elevated plus maze)에서는 랫드가 네 개의 길이 교차되어 있는 지점에 놓이게 되는데, 이중 두 개의 길은 막혀 있고 나머지 두 개는 열려 있게 되며 각각의 길에서 랫드가 머무르는 시간과 출입 횟수를 측정한다. 이때 랫드가 막혀 있는 길에서 머무르는 시간이 길수록 불안 증상이 더 높은 것으로 해석될 수 있다.⁵³⁾

생애초기스트레스를 받은 랫드의 인지기능 및 행동 변화 양상

생애초기스트레스는 랫드의 정서 및 행동 양상에 변화를 가져올 뿐만 아니라, 인지기능도 감소시키는 것으로 알려져 있으며,⁵⁴⁾ 특히 학습 및 기억을 담당하는 해마(hippocampus)의 신경발생을 감소시키는 것으로 알려져 있다.³⁴⁾ 생애초기 스트레스를 받은 랫드의 인지기능을 평가하는 방법 중 대표적인 실험들을 간단히 소개하려 한다. Morris 수중미로 실험은 랫드에서 학습력, 공간지각력 및 기억력을 연구하는 데 가장 많이 사용되는 방법으로,⁵⁵⁾ 원형으로 된 큰 수조에 랫드를 빠뜨린 후 보이지 않는 받침대를 찾아 올라오도록 설계되어 있으며 받침대를 찾아 탈출하는 시간, 받침대로부터의 랫드의 평균 거리, 랫드의 수영 경로 등을 측정하여 인지기능을 평가할 수 있다.⁵⁶⁾ T 미로(T-maze) 실험은 랫드의 기억력, 특히 단기기억력과 학습력 등을 평가하는 데 사용되는 방법으로, 두 갈래의 길에 각각 다른 먹이나 물건 등을 놓아 두고 한 쪽 길로 갈 수 있도록 학습시키는 데 드는 시간을 측정하여 평가한다.⁵⁷⁾ 이 실험이 변형되어 다발성 T 미로(multiple T-maze)나 Y 미로(Y-maze) 및 방사성 미로(radial arm maze) 실험 등으로 응용되기도 한다.

랫드 동물모델에서 생활주기에 따른 생애초기스트레스 연구 결과

출생 전 스트레스(Prenatal stress)로 인한 정서 및 인지기능 변화(표 1)

모체 랫드에 텍사메타손 주입

앞서 생애초기스트레스 유도방법에서 설명했듯이, 생애초기스트레스는 혈중 글루코코르티코이드 농도를 증가시키므로 스트레스 유발 후의 상황을 재현하기 위해 임신 중인 랫드 모체에 직접 텍사메타손을 주입하는 방법이다. 임신한지 16~21일째 된 설치류 모체에 텍사메타손을 주입하고 나서 생후의 변화를 관찰하였는데, 생후 4주째의 랫드에서 감금

스트레스에 대한 혈중 코르티코스테론 반응성이 증가하는 것이 관찰되었으며, 생후 7주에서 10주에 해당하는 랫드에서는 편도체의 글루코코티코이드 수용체 발현이 감소되었을 뿐만 아니라 그동안 나타나지 않았던 불안유사행동이 발생하였다.⁵⁸⁾ 또한 임신 후반기의 재태주령에 속하는 랫드 모체에 텍사메타손을 주입한 경우, 새끼 랫드가 성장하면서 높은십자형미로(elevated plus maze), 오픈필드실험(open filed test) 등을 이용한 행동 검사에서 탐구 행동이 줄어드는 것을 관찰할 수 있었을 뿐 아니라, 강제수영검사(forced-swim test)에서도 학습 및 행동반응이 감소하는 것으로 나타났다.⁵⁹⁾ 또 다른 연구에서는 출생 전 텍사메타손을 주입받은 모체에서 태어난 랫드는 꼬리걸기검사(tail suspension test)에서도 자극에 대한 행동반응이 줄어들었으며, 무쾌감증(anhedonia)이 관찰되었다.⁶⁰⁾ 이에 따라 출생 전 글루코코티코이드에 과다 노출될 경우에는, 향후 성인기에서의 불안 및 우울유사행동이 증가하는 것으로 보아 생애초기스트레스가 우울증 등 정신질환의 발생을 촉진시킬 가능성이 충분할 것이라고 생각된다. 한편, 인지기능과 관련된 연구는 거의 없는 실정이다.

모체 랫드에게 스트레스 주기

PRS하에 태어난 랫드들은 유아기에 불안 상태에서 특징적으로 나타나는 초음파발성(ultrasonic vocalisation)이 증가했고,⁶¹⁾ 청소년기에 다른 랫드와의 사회놀이(social play)가 감소하였으며,⁶²⁾ 성년기에서는 높은십자형미로와 오픈필드검사서 탐구 행동이 감소하고, 강제수영검사에서는 부동성(immobility)이 증가되는 등⁶³⁾ 불안유사행동이 관찰되었다. 뿐만 아니라, 이러한 랫드들은 대조군에 비해 하루주 기리듬에 따른 반응성 적응과 예측 적응 모두에서 이상이 있

는 것으로 관찰되었으며,⁶⁴⁾ 특히 rapid eye movement 수면량이 증가하는 등의 수면-각성 주기에 현격한 변화가 있어 인간에서의 우울증 증상들과 잘 대응된다.⁶⁵⁾ PSS로 모체 랫드에게 스트레스를 유발한 경우에도, 향후 태어난 랫드들은 성인기가 되어서 십자형높은미로 검사를 시행했을 때 막힌 길에서 머무는 시간이 긴 것으로 미루어 보아 불안유사행동이 증가하는 것으로 나타났다.²³⁾

흥미로운 점은 PRS와 인지기능과의 상관관계를 연구한 결과에서 출생 전 스트레스를 주는 시점에 따라, 스트레스의 종류나 강도에 따라, 랫드의 성별에 따라, 그리고 인지기능 평가를 하는 시점에 따라서 결과들이 상이하게 나올 수 있다는 점이다.⁶⁶⁾ 임신한 랫드에게 PRS를 유발시킨 경우, 태어난 랫드 중 수컷에서 특히 생후 학습 및 기억능력이 감소되고 신경생물학적 변화가 뚜렷한 것으로 보고되고 있다.⁶⁷⁾ 임신 후반기에 PRS를 받은 모체에서 태어난 랫드에게 Morris 수중미로(Morris water maze)와 Y자형미로검사(Y-maze test)를 시행한 결과 성인기에 갓 이르렀을 때는 거의 정상적인 인지기능을 보인 반면, 나이가 들어감에 따라 기억능력이 현격하게 저하되는 것을 관찰할 수 있었다.⁶⁸⁾ 생애초기스트레스에 의한 인지기능장애는 앞서 언급한 바와 같이 주로 해마 등 뇌 구조의 신경발생과 관련이 높은 것으로 알려져 있기 때문에, 이 부분을 향후 치료에 어떻게 응용하면 좋을지 더 연구해 볼 필요가 있을 것이다.

출생 후 생애초기스트레스(Postnatal stress) 유도방법 및 결과(표 2)

모성분리 및 모성박탈

모성분리 및 모성박탈은 설치류를 이용한 생애초기스트레스

Table 1. Behavioral and stress response changes depending on prenatal stress induction methods in animal model

Prenatal stress induction method	Result
Injection of dexamethasone to the pregnant rat	Increased serum corticosterone and adrenocorticotrophic hormone Decreased expression of glucocorticoid receptor in amygdala Decreased exploratory behavior and locomotion in open field test and elevated plus maze test Reduction of learning and behavioral response in forced swim test Decreased reactivity to stimuli in tail suspension test Induction of anhedonia-like behavior
Stress induction to pregnant rat	Changes in predictive and reactive adaptation depending on circadian rhythm Increased rapid eye movement sleep Changes in sleep-wake cycle Increased ultrasonic vocalization during infant Reduced social play during juvenile period Decreased exploratory behavior in elevated plus maze test and open field test Increased immobility time in forced swim test Marked cognitive function decline in maze test during adulthood

스 연구 모델에서 가장 많이 사용되는 스트레스 유발방안으로, 어미와 새끼를 분리시키는 시간이나 횟수 등을 변수로 두어 다양한 연구를 가능케 할 수 있다.

초기모성분리(early handling)라고 불리는 방법이 있다. 이것은 생후 2~3주 동안, 매일, 최대 15분 동안 어미로부터 새끼를 분리시켜서 스트레스를 유발하는 방법으로, Levine 등^{69,70)}에 의해 처음 고안되었다. 이 연구에서는 대조군을 잘 선별하여 실험군과 비교하는 것이 중요한 점으로 꼽히고 있으며 대조군으로는 보통 비분리(non-handled) 그룹이 선정되고, 분리시키는 것 이외의 외부 자극들은 실험군과 대조군 모두 동일하게 제공받는다. 이 방법을 응용한 한 연구에서는 대조군에 비해 초기모성분리를 받은 군에서 자당(sucrose)에 대한 선호도나 쾌락행동(hedonic behavior)에서 통계적으로 유의미한 차이점을 얻지 못했고,⁷¹⁾ 성인기가 된 이후에도 불안 및 우울 유사행동에서 두 군 간의 차이점을 관찰할 수 없었다.⁷²⁾ 하지만, 비슷한 연구를 진행한 다른 연구진에서는 초기모성분리를 받은 군에서 불안이 증가하는 것으로 관찰되었다.⁷³⁾ 또 다른 연구에서는 실험군과 대조군에서의 강제수영검사를 시행하였으나 둘 사이에서 유의미한 차이를 발견하지 못한 반면에,⁷⁴⁾ 초기모성분리를 경험한 군에서 부동성 시간(immobility time)이 감소되었다고 보고한 연구도 있다.⁷⁵⁾ 이 외에도 현재까지 많은 연구들이 진행되어 왔지만 초기모성분리를 통해 생애초기스트레스를 유발한 경우에는

향후의 행동적 측면에서 특징적으로 공통되는 결론을 도출해내지는 못했다. 실험 조건을 다양하게 바꿔서도 연구들이 진행되었지만, 많은 부분에서 서로 다른 결과를 도출하였고, 이에 따라 생애초기스트레스의 정신과적 질병 발생에 대한 영향에 대한 연구는 초기모성분리에서 발전된 좀 더 일관성 있는 결과를 도출할 수 있는 연구방법을 모색할 필요가 있었다.

새로운 모성분리 방법으로 시도된 것은 초기모성분리와는 다르게 한 번 분리시킬 때마다 1시간 이상의 기간을 분리시키고, 수일에 걸쳐 매일 모성분리를 실시하는 것이다. 이 방법에서 주의해야 할 것은 바로 '스트레스 저반응성 시기(stress hypo-responsive period)'라고 불리는 기간인데, 이 기간에는 기저 코티코스테론 분비가 적기 때문에 스트레스에 대한 코티코스테론의 반응성이 상대적으로 낮아지는 시기이며, 랫드의 경우는 생후 4~14일에 해당하고 마우스의 경우는 생후 1~12일에 해당한다.^{11,76)} 보통 모성분리가 이 기간에 이루어질 수 있는 점을 염두에 두고 연구를 해야 할 것으로 생각된다. 한 연구에서는 흰 랫드(Sprague-Dawley rats)를 대상으로 하여 생후 2일부터 15일까지 매일 3시간씩 새끼를 어미로부터 분리시키는 생애초기스트레스를 제공하였고, 이후 성인기가 되어 시행한 오픈필드실험에서 불안 및 우울 유사행동이 증가되고, 강제수영검사에서 부동성 시간이 증가한 것으로 관찰되었는데 이 기전에는 세로토닌 수용체의 변화가 중요한 역할을 할 것이라고 제안하고 있다.⁷⁷⁾ 설치류의

Table 2. Changes in behavior and stress reaction according to postnatal stress induction methods in animal model

Postnatal stress induction method	Result
Maternal separation	Equivocal result in investigation of changes about emotion processing function Different result depending on rat strains ; genetic vulnerabilities Decreased spatial perception capacity in Morris water maze test Reduced long-term potentiation of excitatory postsynaptic potential in electrophysiologic studies Decreased memory function in novel object recognition test and maze test
Communal nesting	More passive behavior patterns in forced swim test during adulthood → Improved by acute treatment with fluoxetine Increased sucrose preference Decreased nerve growth factor/brain derived neurotrophic factor concentration in the brain
Impoverished nesting	Reduced spatial perception and object recognition capacity during adulthood Decreased long-term potentiation and changes of dendritic cells in hippocampus
Drug administration	Dexamethasone <ul style="list-style-type: none"> - Increased immobility time and anxiety-like behaviors in forced swim test - Further studies are needed Lipopolysacchraide <ul style="list-style-type: none"> - Immediate effect on HPA axis - Induction of social behavior changes and anxiety-like behaviors - Cognitive functional decline
Paternal effect	Implicated epigenetic mechanism from paternal sperm Further studies are needed

HPA : Hypothalamus-Pituitary-Adrenal

종류(strain)에 따라 서로 다른 결과를 보인다는 점으로부터 특정한 유전적 취약성(genetic vulnerability)이 존재한다고 보고한 연구도 있다.⁷⁸⁾ 한 연구에서는 랫드의 종류에 따라 그룹을 나누어 같은 실험을 진행하였는데, Wistar rat과 Fisher rat에서 동일하게 학습된 무기력을 보였으나 도피 행동에 있어서는 Wistar rat에서는 대조군에 비해 유의미하게 증가된 것이 관찰되었지만, Fisher rat에서는 대조군과 실험군 간의 현저한 차이를 볼 수 없었다.⁷⁹⁾

이 외에도 모성분리를 시행하는 데 있어 위의 방법들과는 다르게 단 한 번만 어미로부터 새끼를 분리시키되, 24시간 동안의 분리 기간을 갖는 방법으로 실험을 진행한 연구도 있다. 생후 12일째에 24시간 동안 모성분리를 시킨 후 성인기에 도달하였을 때 강제수영검사를 시행하였는데, 물에 떠 있는 시간이나 발버둥치는 시간에서 대조군과 비교하여 유의미한 차이점을 관찰하지 못했다.⁸⁰⁾ 위와 같은 방법을 통해서도 다른 종류(strain)의 랫드로 실험을 시행한 연구에서도 매일 수시간의 스트레스를 수일에 걸쳐 시행한 연구와는 다르게, 유의미한 차이를 얻지 못했다.⁷²⁾

생애초기스트레스와 인지기능 간의 관계도 많이 연구되었다. Cao 등⁸¹⁾은 생후 첫 2~9일 동안 모성분리를 경험한 랫드와, 14~21일에 모성분리를 경험한 랫드, 그리고 모성분리를 경험하지 않은 대조군을 통해 성인기에 해당하는 생후 40~50일의 인지기능을 평가하였다. 그 결과, 생후 14~21일에 모성분리를 경험한 랫드는 성인기에 도달하였을 때, 유의미한 차이로 Morris 수중미로 내의 공간지각능력을 습득하여 문제를 해결하는 데 어려움을 겪었다. 또한 생후 2~9일 및 14~21일에 모성분리를 겪은 랫드는 대조군에 비해 성인기에 시행한 전기생리학 검사에서 흥분성 시냅스후전위 장기강화작용(excitatory postsynaptic potential long-term potentiation)이 감소한 것을 관찰할 수 있었다. Vivineto 등⁸²⁾은 생후 1~21일 동안 하루 4.5시간 모성분리를 시킨 랫드를 대상으로 성인기에 도달하였을 때 새물건인지과제(novel object recognition task)를 진행한 결과, 대조군에 비해 수행성적이 유의미하게 낮은 것을 관찰하였다.

지금까지 살펴본 것처럼 모성분리 및 모성박탈은 분명 생애초기스트레스로 작용하여 향후의 병적인 행동을 초래할 수 있는 하나의 요소가 될 수는 있지만, 모성분리나 박탈 실험 결과가 다양한 점을 고려할 때 복합적인 요소들이 함께 작용하여 병적 취약성을 초래하는 것이라고 볼 수 있을 것이다. 특히 유전적 소인은 스트레스가 주어지는 환경 속에서 그것을 버려내는지, 아니면 병적인 변화에 취약하게 되는지를 결정하는 데 아주 중요한 요소라고 말할 수 있다.

공동둥지(Communal nesting)

공동둥지를 통해 양육된 랫드는 생애초기 단계에 모성 관리 및 포레 상호작용의 밀도가 매우 높은 환경에 처하게 된다. 그 결과 성인기에서 대조군에 비해 강제수영검사에서 더 수동적인 행동을 보이는 것이 관찰되었고 불안유사행동이 증가한 점이 관찰되었으며 이러한 효과는 플루옥세틴(floxetine)의 급성기 치료를 통하여 조절될 수 있는 것으로 확인되었다.¹²⁾ 뿐만 아니라, 공동둥지를 경험한 랫드의 경우 대조군에 비해 보통 상태와 스트레스가 높은 상태 모두에서 자당(sucrose) 선호도가 매우 높은 것으로 밝혀졌고, 뇌의 신경성장인자(nerve growth factor)와 뇌유래신경생장인자(brain derived neurotrophic factor) 농도가 정상대조군에 비해 감소된 것으로 관찰되었다.⁸³⁾ 이는 인지기능의 저하에도 영향을 미칠 것으로 생각된다. 공동둥지를 경험한 랫드에서 성인기에 시행된 여러 가지 검사들을 통해 불안 및 우울유사행동을 보이는 것이 확인됨으로써 공동둥지 모델은 생애초기스트레스가 우울증과 같은 기분장애의 발병에 영향을 끼치는 바를 연구하는 데 있어서 유용하게 쓰일 수 있는 모델이다.

빈곤둥지(Impoverished nesting)

한 연구에서 새끼가 태어난 지 2일째부터 9일째까지 둥지의 크기를 줄이고 둥지 안에 쓰이는 재료들을 제한하여 둥지의 환경을 빈곤하게 제공하였을 때, 어미의 행동이 보다 공격적으로 변하거나 불안한 양상으로 바뀌는 것이 관찰되었다.⁸⁴⁾ 이는 새끼 랫드에게 직접적인 스트레스 원인이 된다.

뿐만 아니라, 생후 둥지의 환경을 빈곤하게 만들어 생애초기스트레스를 제공한 경우 성년기에 이르러서 공간지각능력 및 사물인지능력이 저하된 것으로 관찰되었고, 이는 해마의 수상돌기세포의 변화 및 장기강화작용의 감소와 연관되어 있는 것으로 보인다.³¹⁾

약물 투여

생애초기스트레스를 유발하는 방법으로 새끼 랫드에게 직접 약물을 투여하는 방법이 있는데, 가장 대표적으로는 생후에 텍사메타손을 투여하는 것으로, 이 경우 성년기에 이르러 시행한 강제수영검사에서 부동성 시간이 증가하고 불안유사행동이 증가하는 것을 관찰할 수 있었고, HPA axis의 기능변화로 인해 스트레스에 대항하는 호르몬 반응이 저하되는 것으로 나타났다.⁸⁵⁾

랫드를 이용한 우울증 연구 모델에 스트레스를 가하는 방법으로 지질다당질(lipopolysaccharide, 이하 LPS)이 쓰이는데, 생후 이른 시기에 LPS를 주입하는 것은 HPA axis에 즉각적인 효과를 미칠 뿐만 아니라 스트레스 체계의 발달을

저하시키고, 결과적으로는 성년기에서 신경내분비계 및 신경면역계의 반응을 변화시킨다고 보고되고 있다.⁸⁶⁾ 또한, 생후 이른 시기의 LPS 투여가 이후의 사회적 행동 변화나 인지 기능 저하 및 불안유사행동을 야기하는 것으로 관찰되었으나,⁸⁷⁾ 강제수영검사나 당 선호도 등의 항목에서는 대조군과 차이를 보이지 않았다.⁸⁸⁾ 그러므로 LPS 투여는 생후 생애초기 스트레스를 조성하는 방안으로 다른 방법과 함께 선택적으로 이용될 수 있을 것이다.

부성 효과(Paternal effect)

최근 연구에서는 출생 전 부성 스트레스(paternal stress)가 태어난 랫드의 향후 스트레스 반응성이나 비정상적 행동 변화에 영향을 줄 수 있다고 보고하였는데, 이는 부계로 물려받는 정자에서 진행된 후생유전학적 기전의 영향으로 생각된다.⁸⁹⁾ 뿐만 아니라, 부계의 영양 상태나 약물 중독, 그리고 사회적 환경이 태어나는 랫드의 뇌 구조 및 기능과 행동에 영향을 미치며, 이는 후생학적 기전에 의해 대물림되어 몇 대를 이어서 지속적으로 유전이 될 수 있다.⁹⁰⁾ 그러나 부성 효과와 관련된 기전 및 구체적인 연구는 현재로는 매우 부족한 상황이므로 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

청소년기 스트레스

앞서 검토했던 출생 전 및 출생 후 시기의 스트레스뿐 아니라, 청소년기의 괴롭힘(bullying) 등과 같은 스트레스도 생애초기 스트레스로 작용하여 이후 성인기의 정신건강에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있다. 청소년기의 랫드를 모델로 이용한 실험에서, 생후 23~28일에 해당하는 랫드들을 5일 동안 고양이 체취, 강제수영, 그리고 발충격(footshock)을 이용하여 스트레스를 제공한 후 성인기에서의 변화를 관찰한 결과, ACTH의 최고 농도는 감소한 반면 글루코코르티코이드의 음성피드백이나 향후 스트레스에 대한 반응성, 그리고 뇌에서의 CRH 및 코르티코스테로이드 수용체의 발현 정도 등 HPA axis와 관련된 기능에서는 대조군과의 특별한 차이점을 보이지 않았다.¹⁴⁾ 한편, Avital과 Richter-Levin⁹¹⁾의 연구에서는 생후 28일에 해당하는 청소년기의 랫드에게 높은 곳에 위치한 플랫폼에 올려 놓는 스트레스를 준 후, 성인기에 이르렀을 때 강제수영검사로 인한 스트레스에 대처하는 능력을 평가하였다. 이 연구에서 흥미로운 결과는, 청소년기에만 스트레스를 받은 랫드(juvenile stress) 및 성인기에만 스트레스를 받은 랫드(adulthood stress), 그리고 성인기에 두 번의 스트레스를 받은 랫드(adulthood+adulthood stress) 및 스트레스를 받지 않은 랫드(unexposed)에 비해, 청소년기와 더불어 성인기에도 스트레스를 받은 랫드(juvenile+

adulthood stress)는 오픈필드검사에서 불안반응 비율과 놀람 반응검사에서 반응정도가 유의미하게 큰 것으로 관찰되었다.

또한, 몇몇 연구들에서는 청소년기의 스트레스로 인한 성인기의 불안감(anxiety)과 기분장애(mood disorder)가 성별에 따라 큰 차이를 보이며, 대체로 암컷(female) 랫드가 수컷(male) 랫드에 비해 이러한 불안감을 잘 보이는 것으로 알려져 왔다.^{92,93)} 그러나 최근 연구들에 의하면, 이러한 차이가 단순한 성별의 차이로 인한 것이라기보다는, 성별에 따라 나타내는 행동의 양상이 다르기 때문이라고 주장하고 있다.^{94,95)} 수컷 랫드는 탐색적 행동이 감소하고 배우는 행동을 회피하는 양상을 보이는 반면, 암컷 랫드는 위의 두 행동에서는 비교적 정상적인 양상을 보이지만 무쾌감증(anhedonia)의 정도가 높은 것으로 드러났다.

청소년 시기의 스트레스는 분명 성인기의 정신질환 발달에 영향을 미칠 수 있는 가능성이 크지만, 이에 대해 동물모델을 이용한 연구가 충분히 이루어지지 않았고, 특히 청소년기에 스트레스를 주는 방법에 대해서 어떤 것이 효과적인지에 대해 합의된 바가 없기 때문에, 적절한 스트레스 유발방법을 찾아서 청소년기의 스트레스가 성인기의 뇌의 구조 및 발달에 어떤 영향을 미치는지에 대해 많은 연구가 필요한 실정이다.

고 찰

지금까지 생애초기 스트레스가 중추신경계의 구조 및 정서처리/인지 등을 포함하는 뇌기능에 미치는 영향에 대해 설치류를 이용한 동물모델 연구를 중심으로 검토하였다. 많은 문헌들에서 설치류에게 생애초기 스트레스를 여러 가지 방법으로 유발하였을 때, HPA axis의 변화를 중심으로 하여 신경해부학적 및 신경내분비계의 변화가 일어나며 정신병리적 행동의 변화까지 야기할 수 있는 것으로 결론짓고 있다.

사람을 대상으로 한 연구에서는 아동학대를 경험한 사람의 경우 성인이 된 이후 대조군에 비해 해마의 크기가 감소한 결과를 보고하고 있고,⁹⁶⁾ 부모의 이혼을 경험한 아이들의 경우 역시 해마의 크기가 감소하는 것으로 연구되었다.⁹⁷⁾ 그러나 초기에 부모와의 애착 관계에서 실패한 경우라도 추후에 정서적, 물질적으로 풍족한 환경에서 자란 경우에는 성인이 되어서도 해마의 크기가 대조군과 비교하였을 때 차이가 없다는 결과를 보고한 연구도 있다.⁹⁸⁾

한편, 편도체와 생애초기 스트레스의 관계에 대해서도 사람을 대상으로 연구가 진행되었는데, 랫드에서는 스트레스를 경험한 군에서 편도체의 부피가 감소한 것과 달리 사람에서는 생애초기 스트레스가 편도체의 부피에 미치는 영향에 대

해 의견이 분분하다. Mehta 등⁹⁹⁾과 Tottenham 등¹⁰⁰⁾은 생애 초기에 방임 등의 불안정한 애착 관계를 경험한 어린이가 성장한 후에 편도의 부피가 증가한다고 주장하는 반면, Driessen 등¹⁰¹⁾은 오히려 편도의 부피가 감소한다고 주장하였다. 따라서 사람에서는 구체적으로 뇌의 구조적 변화가 어느 시기에 어느 부위에서 일어나는지, 또 이러한 변화가 다른 신경생물학적 변화와 어떠한 연관성이 있는지 등을 더 구체적으로 연구해 볼 필요가 있다.

생애초기스트레스를 경험한 사람은 부정적이거나 위협적인 이미지에 대한 각성 정도가 높는데 이는 자극에 대한 감정가와 현저함(salience)에 민감하게 반응하는 편도체의 과활성화와 정서의 인식과 조절기능에 관여하는 후두측두영역, 위측두이랑, 시상, 그리고 안와전두피질(orbito-frontal cortex) 등의 기능변화와 연관성이 있다.¹⁰²⁾

설치류와 마찬가지로 사람에서도 출생 전 글루코코티코이드에 과도하게 노출되는 경우에 향후 인지기능장애를 야기할 가능성이 높은 것으로 알려져 있다. 인지기능에 장애가 있는 생후 17개월된 125명의 아기들은 출생 전 자궁 내 코티솔 노출과 연관이 있는 것으로 나타났는데,¹⁰³⁾ 특히 임신주수 17.2주에 측정된 양수의 코티솔 농도가 매우 높은 것으로 측정되었다. 한 전향적 코호트 연구에서는 재태주령 초기의 출생 전 코티솔 노출, 즉 모체의 코티솔 농도가 높은 경우 생후 7년이 되었을 때 측정된 여아의 우측 편도체 부피가 증가되어 있는 것으로 관찰되었지만, 남아에서는 이러한 현상이 관찰되지 않았다.¹⁰⁴⁾

쥐를 모델로 한 연구들에서 출생 전 PRS로 생애초기스트레스를 받았다 하더라도, 성년기에 이르러서 플루옥세틴, 아고멜라틴 등의 항우울제나 뉴로트로핀 혹은 인슐린유사성장인자-1과 같은 치료제를 지속적으로 사용할 경우 불안 및 우울유사행동에서 회복되는 연구결과를 얻었다.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾ 이러한 결과들을 기반으로 생애초기스트레스에 의한 중추신경계 변화와 회복에 관한 기전을 더 많이 연구한다면 생애초기스트레스와 연관된 정신질환의 발병기전에 대한 이해와 치료법 개발을 위한 연구들로 이어질 수 있을 것이다.

결 론

이 논문에서는 현재까지 이루어진 생애초기스트레스 관련 여러 가지의 동물모델 연구들을 정리해 보았다. 요약하자면, 중추신경계의 기능과 구조가 발달하는 생애초기에 반복적이고 복합적인 스트레스를 받는 경우 스트레스에 대한 HPA axis의 반응 체계가 과활성화되면서 체내 글루코코티코이드의 농도가 증가하고, 이는 자율신경계 및 신경내분비계, 면

역시스템 등의 다양한 생리적 시스템에 변화를 일으킨다. 뇌 구조의 신경세포생성의 저하로 뇌의 구조에도 변화를 가져오는데 특히 전두엽 및 편도체와 해마의 부피가 감소하는 변화가 일어난다. 뿐만 아니라, 세로토닌성 및 카테콜아민성 신경전달체계에 변화가 생기며, 생애초기스트레스와 연관되어 있는 이 모든 신경생물학적 변화는 결국 인지기능 및 정서처리 기능이상을 야기하여 정신병리적 행동으로 나타나게 된다.

생애초기스트레스 관련 여러 가지의 동물모델 연구는 설치류를 이용한 연구가 가장 활발히 이루어지고 있는데, 특히 주산기 스트레스 유발 모델에 대한 연구가 대부분이고 실험 방법도 대동소이하다. 인간의 생애주기를 고려할 때 생애초기스트레스는 출생 전후의 시기를 넘어서, 유아기 그리고 청소년기에 이르는 각 과정 속에서 복합적인 스트레스를 경험하게 될 가능성이 높다. 인간의 경우와 유사한 동물모델을 만들기 위해서는 주산기, 유아기, 청소년기, 그리고 성년기까지 스트레스 유발조건을 복합적이고 다양한 방식으로 연구해 볼 필요성이 있다. 생애초기스트레스가 정신질환에 미치는 영향을 효과적으로 반영한 동물모델은 아직까지 확립되어 있지 않기 때문에, 현재까지 진행된 연구의 한계점과 문제점을 검토하여 연구 목적에 적합한 발전된 동물모델개발이 지속되어야 한다.

특히, 청소년기의 스트레스 유발방법에 대해서는 연구된 바가 매우 적은 현실을 감안할 때 기존의 주산기 스트레스와 함께 사춘기에 민감할 수 있는 정서적 위협을 조작적으로 유도할 수 있는 장치를 통해 복합적인 스트레스를 유도할 수 있다면 동물모델 개발연구에 큰 기여가 될 수 있을 것이다. 그리고 행동평가실험과 더불어 중추신경계의 구조변화와 세로토닌이나 카테콜아민성 신호체계 변화 등을 조사할 수 있는 뇌영상 연구방법, 분자생물학적 변화를 평가하는 방법 등을 함께 적용한다면 생애초기스트레스와 연관된 중추신경계의 구조 및 기능 변화에 대한 보다 통합적인 이해를 얻을 수 있을 것이다.

중심 단어 : 생애초기스트레스 · 중추신경계 · 동물모델.

Acknowledgments

이 논문은 2015년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. NRF-2013R1A1A2005546).

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Pechtel P, Pizzagalli DA. Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psycho-*

- pharmacology (Berl) 2011;214:55-70.
- 2) Committee on Integrating the Science of Early Childhood Development, Board on Children, Youth, and Families, Institute of Medicine, Division of Behavioral and Social Sciences and Education. From neurons to neighborhoods: the science of early childhood development. Washington, DC: National Academies Press;2000.
 - 3) Taylor SE. Mechanisms linking early life stress to adult health outcomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:8507-8512.
 - 4) Kaufman J. Depressive disorders in maltreated children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:257-265.
 - 5) Jumper SA. A meta-analysis of the relationship of child sexual abuse to adult psychological adjustment. *Child Abuse Negl* 1995;19:715-728.
 - 6) Huynh NN, McIntyre RS. What are the implications of the STAR*D trial for primary care? A review and synthesis. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008;10:91-96.
 - 7) Salzer S, Cropp C, Streeck-Fischer A. Early intervention for borderline personality disorder: psychodynamic therapy in adolescents. *Z Psychosom Med Psychother* 2014;60:368-382.
 - 8) Schmidt MV, Wang XD, Meijer OC. Early life stress paradigms in rodents: potential animal models of depression? *Psychopharmacology (Berl)* 2011;214:131-140.
 - 9) Wyrwoll CS, Holmes MC. Prenatal excess glucocorticoid exposure and adult affective disorders: a role for serotonergic and catecholamine pathways. *Neuroendocrinology* 2012;95:47-55.
 - 10) Maccari S, Darnaudery M, Morley-Fletcher S, Zuena AR, Cinque C, Van Reeth O. Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:119-127.
 - 11) Enthoven L, Schmidt MV, Cheung YH, van der Mark MH, de Kloet ER, Oitzl MS. Ontogeny of the HPA axis of the CD1 mouse following 24 h maternal deprivation at pnd 3. *Int J Dev Neurosci* 2010;28:217-224.
 - 12) Branchi I, D'Andrea I, Cirulli F, Lipp HP, Alleva E. Shaping brain development: mouse communal nesting blunts adult neuroendocrine and behavioral response to social stress and modifies chronic antidepressant treatment outcome. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:743-751.
 - 13) Wang XD, Rammes G, Kraev I, Wolf M, Liebl C, Scharf SH, et al. Forebrain CRF₁ modulates early-life stress-programmed cognitive deficits. *J Neurosci* 2011;31:13625-13634.
 - 14) Fuentes S, Carrasco J, Armario A, Nadal R. Behavioral and neuroendocrine consequences of juvenile stress combined with adult immobilization in male rats. *Horm Behav* 2014;66:475-486.
 - 15) McEwen BS. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:108-124.
 - 16) De Kloet ER, Derijk R. Signaling pathways in brain involved in predisposition and pathogenesis of stress-related disease: genetic and kinetic factors affecting the MR/GR balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1032:14-34.
 - 17) Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:374-381.
 - 18) Dallman MF, Akana SF, Laugero KD, Gomez F, Manalo S, Bell ME, et al. A spoonful of sugar: feedback signals of energy stores and corticosterone regulate responses to chronic stress. *Physiol Behav* 2003;79:3-12.
 - 19) Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol* 2012;233:102-111.
 - 20) Maccari S, Darnaudery M, Morley-Fletcher S, Zuena AR, Cinque C, Van Reeth O. Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:119-127.
 - 21) Henry C, Kabbaj M, Simon H, Le Moal M, Maccari S. Prenatal stress increases the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response in young and adult rats. *J Neuroendocrinol* 1994;6:341-345.
 - 22) O'Regan D, Kenyon CJ, Seckl JR, Holmes MC. Glucocorticoid exposure in late gestation in the rat permanently programs gender-specific differences in adult cardiovascular and metabolic physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E863-E870.
 - 23) Brunton PJ, Russell JA. Prenatal social stress in the rat programmes neuroendocrine and behavioural responses to stress in the adult offspring: sex-specific effects. *J Neuroendocrinol* 2010;22:258-271.
 - 24) Liu D, Caldji C, Sharma S, Plotsky PM, Meaney MJ. Influence of neonatal rearing conditions on stress-induced adrenocorticotropin responses and norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol* 2000;12:5-12.
 - 25) Koksmma JJ, van Kesteren RE, Rosahl TW, Zwart R, Smit AB, Lüdendens H, et al. Oxytocin regulates neurosteroid modulation of GABA(A) receptors in supraoptic nucleus around parturition. *J Neurosci* 2003;23:788-797.
 - 26) Stone DJ, Walsh JP, Sebro R, Stevens R, Pantazopoulos H, Benes FM. Effects of pre- and postnatal corticosterone exposure on the rat hippocampal GABA system. *Hippocampus* 2001;11:492-507.
 - 27) Seok JH. Diagnostic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis changes in major depressive disorder. *J Korea Soc Depress Bipolar Disord* 2014;12:15-18.
 - 28) Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002;53:865-871.
 - 29) Aksić M, Radonjić NV, Aleksić D, Jevtić G, Marković B, Petronijević N, et al. Long-term effects of the maternal deprivation on the volume and number of neurons in the rat neocortex and hippocampus. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2013;73:394-403.
 - 30) Oomen CA, Soeters H, Audureau N, Vermunt L, van Hasselt FN, Manders EM, et al. Severe early life stress hampers spatial learning and neurogenesis, but improves hippocampal synaptic plasticity and emotional learning under high-stress conditions in adulthood. *J Neurosci* 2010;30:6635-6645.
 - 31) Wang XD, Rammes G, Kraev I, Wolf M, Liebl C, Scharf SH, et al. Forebrain CRF₁ modulates early-life stress-programmed cognitive deficits. *J Neurosci* 2011;31:13625-13634.
 - 32) Leventopoulos M, Rüedi-Bettschen D, Knuesel I, Feldon J, Pryce CR, Opacka-Juffry J. Long-term effects of early life deprivation on brain glia in Fischer rats. *Brain Res* 2007;1142:119-126.
 - 33) Giovanoli S, Weber L, Meyer U. Single and combined effects of prenatal immune activation and peripubertal stress on parvalbumin and reelin expression in the hippocampal formation. *Brain Behav Immun* 2014;40:48-54.
 - 34) Hoeijmakers L, Lucassen PJ, Korosi A. The interplay of early-life stress, nutrition, and immune activation programs adult hippocampal structure and function. *Front Mol Neurosci* 2015;7:103.
 - 35) Padival MA, Blume SR, Rosenkranz JA. Repeated restraint stress exerts different impact on structure of neurons in the lateral and basal nuclei of the amygdala. *Neuroscience* 2013;246:230-242.
 - 36) Kaplan GA, Turrell G, Lynch JW, Everson SA, Helkala EL, Salonen JT. Childhood socioeconomic position and cognitive function in adulthood. *Int J Epidemiol* 2001;30:256-263.
 - 37) Mueller SC, Maheu FS, Dozier M, Peloso E, Mandell D, Leibenluft E, et al. Early-life stress is associated with impairment in cognitive control in adolescence: an fMRI study. *Neuropsychologia* 2010;48:3037-3044.
 - 38) Aksić M, Radonjić NV, Aleksić D, Jevtić G, Marković B, Petronijević N, et al. Long-term effects of maternal deprivation on the neuronal soma area in the rat neocortex. *Biomed Res Int* 2014;2014:235238.
 - 39) Chocyk A, Bobula B, Dudys D, Przyborowska A, Majcher-Maślanka I, Hess G, et al. Early-life stress affects the structural and functional plasticity of the medial prefrontal cortex in adolescent rats. *Eur J*

- Neurosci 2013;38:2089-2107.
- 40) Miyagawa K, Tsuji M, Fujimori K, Saito Y, Takeda H. Prenatal stress induces anxiety-like behavior together with the disruption of central serotonin neurons in mice. *Neurosci Res* 2011;70:111-117.
 - 41) Muneoka K, Mikuni M, Ogawa T, Kitera K, Kamei K, Takigawa M, et al. Prenatal dexamethasone exposure alters brain monoamine metabolism and adrenocortical response in rat offspring. *Am J Physiol* 1997;273(5 Pt 2):R1669-R1675.
 - 42) Van den Hove DL, Lauder JM, Scheepens A, Prickaerts J, Blanco CE, Steinbusch HW. Prenatal stress in the rat alters 5-HT1A receptor binding in the ventral hippocampus. *Brain Res* 2006;1090:29-34.
 - 43) Smythe JW, Rowe WB, Meaney MJ. Neonatal handling alters serotonin (5-HT) turnover and 5-HT2 receptor binding in selected brain regions: relationship to the handling effect on glucocorticoid receptor expression. *Brain Res Dev Brain Res* 1994;80:183-189.
 - 44) Arborelius L, Hawks BW, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. Increased responsiveness of presumed 5-HT cells to citalopram in adult rats subjected to prolonged maternal separation relative to brief separation. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;176:248-255.
 - 45) Gartside SE, Johnson DA, Leitch MM, Troakes C, Ingram CD. Early life adversity programs changes in central 5-HT neuronal function in adulthood. *Eur J Neurosci* 2003;17:2401-2408.
 - 46) Mueller BR, Bale TL. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci* 2008;28:9055-9065.
 - 47) McArthur S, McHale E, Gillies GE. The size and distribution of mid-brain dopaminergic populations are permanently altered by perinatal glucocorticoid exposure in a sex- region- and time-specific manner. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1462-1476.
 - 48) Belay H, Burton CL, Lovic V, Meaney MJ, Sokolowski M, Fleming AS. Early adversity and serotonin transporter genotype interact with hippocampal glucocorticoid receptor mRNA expression, corticosterone, and behavior in adult male rats. *Behav Neurosci* 2011;125:150-160.
 - 49) Moreau JL. Simulating the anhedonia symptom of depression in animals. *Dialogues Clin Neurosci* 2002;4:351-360.
 - 50) Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;177:245-255.
 - 51) Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:571-625.
 - 52) Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1765-1781.
 - 53) Holmes A. Targeted gene mutation approaches to the study of anxiety-like behavior in mice. *Neurosci Biobehav Rev* 2001;25:261-273.
 - 54) D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;36:60-90.
 - 55) Sharma S, Rakoczy S, Brown-Borg H. Assessment of spatial memory in mice. *Life Sci* 2010;87:521-536.
 - 56) Maei HR, Zaslavsky K, Teixeira CM, Frankland PW. What is the most sensitive measure of water maze probe test performance? *Front Integr Neurosci* 2009;3:4.
 - 57) Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993;361:31-39.
 - 58) Nagano M, Ozawa H, Suzuki H. Prenatal dexamethasone exposure affects anxiety-like behaviour and neuroendocrine systems in an age-dependent manner. *Neurosci Res* 2008;60:364-371.
 - 59) Welberg LA, Seckl JR, Holmes MC. Prenatal glucocorticoid programming of brain corticosteroid receptors and corticotrophin-releasing hormone: possible implications for behaviour. *Neuroscience* 2001;104:71-79.
 - 60) Alonso SJ, Damas C, Navarro E. Behavioral despair in mice after prenatal stress. *J Physiol Biochem* 2000;56:77-82.
 - 61) Laloux C, Mairesse J, Van Camp G, Giovine A, Branchi I, Bouret S, et al. Anxiety-like behaviour and associated neurochemical and endocrinological alterations in male pups exposed to prenatal stress. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1646-1658.
 - 62) Morley-Fletcher S, Rea M, Maccari S, Laviola G. Environmental enrichment during adolescence reverses the effects of prenatal stress on play behaviour and HPA axis reactivity in rats. *Eur J Neurosci* 2003;18:3367-3374.
 - 63) Vallée M, Mayo W, Dellu F, Le Moal M, Simon H, Maccari S. Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion. *J Neurosci* 1997;17:2626-2636.
 - 64) Vallée 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;11:2906-2916.
 - 65) Mairesse J, Silletti V, Laloux C, Zuena AR, Giovine A, Consolazione M, et al. Chronic agomelatine treatment corrects the abnormalities in the circadian rhythm of motor activity and sleep/wake cycle induced by prenatal restraint stress in adult rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:323-338.
 - 66) Maccari S, Krugers HJ, Morley-Fletcher S, Szyf M, Brunton PJ. The consequences of early-life adversity: neurobiological, behavioural and epigenetic adaptations. *J Neuroendocrinol* 2014;26:707-723.
 - 67) Zuena AR, Mairesse J, Casolini P, Cinque C, Alemà GS, Morley-Fletcher S, et al. Prenatal restraint stress generates two distinct behavioural and neurochemical profiles in male and female rats. *PLoS One* 2008;3:e2170.
 - 68) Van Waes V, Enache M, Zuena A, Mairesse J, Nicoletti F, Vinner E, et al. Ethanol attenuates spatial memory deficits and increases mGlu1a receptor expression in the hippocampus of rats exposed to prenatal stress. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:1346-1354.
 - 69) Levine S. Infantile experience and resistance to physiological stress. *Science* 1957;126:405.
 - 70) Levine S, Alpert M, Lewis GW. Infantile experience and the maturation of the pituitary adrenal axis. *Science* 1957;126:1347.
 - 71) Maniam J, Morris MJ. Palatable cafeteria diet ameliorates anxiety and depression-like symptoms following an adverse early environment. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:717-728.
 - 72) Millstein RA, Holmes A. Effects of repeated maternal separation on anxiety- and depression-related phenotypes in different mouse strains. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:3-17.
 - 73) Durand M, Sarrieu A, Aguerre S, Mormède P, Chaouloff F. Differential effects of neonatal handling on anxiety, corticosterone response to stress, and hippocampal glucocorticoid and serotonin (5-HT)2A receptors in Lewis rats. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:323-335.
 - 74) Rüedi-Bettschen D, Zhang W, Russig H, Ferger B, Weston A, Pedersen EM, et al. Early deprivation leads to altered behavioural, autonomic and endocrine responses to environmental challenge in adult Fischer rats. *Eur J Neurosci* 2006;24:2879-2893.
 - 75) Hilakivi-Clarke LA, Turkka J, Lister RG, Linnoila M. Effects of early postnatal handling on brain beta-adrenoceptors and behavior in tests related to stress. *Brain Res* 1991;542:286-292.
 - 76) Levine S. Primary social relationships influence the development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Physiol Behav* 2001;73:255-260.
 - 77) Lambás-Señas L, Mnie-Filali O, Certin V, Faure C, Lemoine L, Zimmer L, et al. Functional correlates for 5-HT(1A) receptors in maternally deprived rats displaying anxiety and depression-like behaviours. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:262-268.
 - 78) El Khoury A, Gruber SH, Mork A, Mathé AA. Adult life behavioral

- consequences of early maternal separation are alleviated by escitalopram treatment in a rat model of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:535-540.
- 79) Rüedi-Bettschen D, Pedersen EM, Feldon J, Pryce CR. Early deprivation under specific conditions leads to reduced interest in reward in adulthood in Wistar rats. *Behav Brain Res* 2005;156:297-310.
 - 80) Macri S, Laviola G. Single episode of maternal deprivation and adult depressive profile in mice: interaction with cannabinoid exposure during adolescence. *Behav Brain Res* 2004;154:231-238.
 - 81) Cao X, Huang S, Cao J, Chen T, Zhu P, Zhu R, et al. The timing of maternal separation affects morris water maze performance and long-term potentiation in male rats. *Dev Psychobiol* 2014;56:1102-1109.
 - 82) Vivinetto AL, Suárez MM, Rivarola MA. Neurobiological effects of neonatal maternal separation and post-weaning environmental enrichment. *Behav Brain Res* 2013;240:110-118.
 - 83) Macri S, Laviola G, Leussis MP, Andersen SL. Abnormal behavioral and neurotrophic development in the younger sibling receiving less maternal care in a communal nursing paradigm in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:392-402.
 - 84) Rice CJ, Sandman CA, Lenjavi MR, Baram TZ. A novel mouse model for acute and long-lasting consequences of early life stress. *Endocrinology* 2008;149:4892-4900.
 - 85) Neal CR Jr, Weidemann G, Kabbaj M, Vázquez DM. Effect of neonatal dexamethasone exposure on growth and neurological development in the adult rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R375-R385.
 - 86) Walker FR, Knott B, Hodgson DM. Neonatal endotoxin exposure modifies the acoustic startle response and circulating levels of corticosterone in the adult rat but only following acute stress. *J Psychiatr Res* 2008;42:1094-1103.
 - 87) Harré EM, Galic MA, Mouihate A, Noorbakhsh F, Pittman QJ. Neonatal inflammation produces selective behavioural deficits and alters N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNA in the adult rat brain. *Eur J Neurosci* 2008;27:644-653.
 - 88) Lucchina L, Carola V, Pitossi F, Depino AM. Evaluating the interaction between early postnatal inflammation and maternal care in the programming of adult anxiety and depression-related behaviors. *Behav Brain Res* 2010;213:56-65.
 - 89) Dias BG, Ressler KJ. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nat Neurosci* 2014;17:89-96.
 - 90) Braun K, Champagne FA. Paternal influences on offspring development: behavioural and epigenetic pathways. *J Neuroendocrinol* 2014;26:697-706.
 - 91) Avital A, Richter-Levin G. Exposure to juvenile stress exacerbates the behavioural consequences of exposure to stress in the adult rat. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:163-173.
 - 92) Kendler KS, Thornton LM, Prescott CA. Gender differences in the rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effects. *Am J Psychiatry* 2001;158:587-593.
 - 93) Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. *Critical review. Br J Psychiatry* 2000;177:486-492.
 - 94) Horovitz O, Tsoory MM, Yovell Y, Richter-Levin G. A rat model of pre-puberty (juvenile) stress-induced predisposition to stress-related disorders: sex similarities and sex differences in effects and symptoms. *World J Biol Psychiatry* 2014;15:36-48.
 - 95) Horovitz O, Tsoory MM, Hall J, Jacobson-Pick S, Richter-Levin G. Post-weaning to pre-pubertal ('juvenile') stress: a model of induced predisposition to stress-related disorders. *Neuroendocrinology* 2012;95:56-64.
 - 96) Conrad CD, LeDoux JE, Magariños AM, McEwen BS. Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav Neurosci* 1999;113:902-913.
 - 97) Rao U, Chen LA, Bidesi AS, Shad MU, Thomas MA, Hammen CL. Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:357-364.
 - 98) Sheridan MA, Fox NA, Zeanah CH, McLaughlin KA, Nelson CA 3rd. Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:12927-12932.
 - 99) Mehta MA, Golembo NI, Nosarti C, Colvert E, Mota A, Williams SC, et al. Amygdala, hippocampal and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: the English and Romanian Adoptees study pilot. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:943-951.
 - 100) Tottenham N, Hare TA, Quinn BT, McCarry TW, Nurse M, Gilhooly T, et al. Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Dev Sci* 2010;13:46-61.
 - 101) Driessen M, Herrmann J, Stahl K, Zwaan M, Meier S, Hill A, et al. Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1115-1122.
 - 102) Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:169-177.
 - 103) Bergman K, Sarkar P, Glover V, O'Connor TG. Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant-mother attachment. *Biol Psychiatry* 2010;67:1026-1032.
 - 104) Buss C, Davis EP, Shahbaba B, Pruessner JC, Head K, Sandman CA. Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:E1312-E1319.
 - 105) Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008;455:894-902.
 - 106) Morley-Fletcher S, Mairesse J, Soumier A, Banasr M, Fagioli F, Gabriel C, et al. Chronic agomelatine treatment corrects behavioral, cellular, and biochemical abnormalities induced by prenatal stress in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;217:301-313.
 - 107) Darnaudéry M, Perez-Martin M, Bélizaire G, Maccari S, Garcia-Segura LM. Insulin-like growth factor 1 reduces age-related disorders induced by prenatal stress in female rats. *Neurobiol Aging* 2006;27:119-127.