**Maternale separatie bij ratten en het effect op de stresreactie op latere leeftijd**

**Naam student: Jakobijn Strobbe**

**UvAnetID: 10347305**

**ABV groep: F4**

**Naam docent: Lisette Harting**

**Opdracht, versie: literatuurverslag, tweede versie**

**Inleverdatum: 14-02-2012**

**Aantal woorden: 1397**

**Maternale separatie zorgt voor een heftigere stressreactie op latere leeftijd** Depressie is een groot probleem in onze maatschappij, er gaat veel leed mee gepaard en de kosten voor de economie worden hoog geschat. Door trauma tijdens de kindertijd neemt de kans op depressie op latere leefijd toe. Bij ratten werd jeugdtrauma nagebootst door ze op jonge leeftijd van hun moeder te scheiden voor meerdere uren per dag, dit een aantal weken lang. Deze scheiding heet maternal separatie (MS) (Kalinichev et al., 2002). Bij deze MS ratten zijn hogere concentraties van streshormonen (CORT en ACTH) gevonden na blootstelling aan stressoren. Ook een grotere activiteit van de HPA as in de hypothalamus werd geobserveerd (Liu et al., 2000; Huot el al., 2001 aangehaald in Kalinichev et al., 2002). Een grotere activiteit van de HPA as wordt ook in patienten met depressie waargenomen (review door Aborelius et al., 1999; de Kloet et al., 2005, aangehaald in Aisa et al., 2006). Er zijn twee soorten stress response, fysiologische en gedragsmatige stressresponse. Eerder onderzoek wees uit dat er niet altijd verschillen zijn in de stress response van MS ratten ten opzichte van normale ratten. (Plotsky and Meaney, 1993; Liu et al., 2000). Het doel is om inzicht te krijgen in de manier waarop MS ratten reageren op stressoren in vergelijking met normale ratten (Kalinichev et al., 2002). Zal door MS de reactie op stressoren bij volwassen MS ratten heftiger zijn? (Kalinichev et al., 2002) Zowel MS ratten als normale ratten werden in meerdere experimenten aan stressoren blootgesteld. De evaluatie van deze experimenten was afwisselend fysiologisch en gedragsmatig (Kalinichev et al., 2002; Aisa et al., 2006).

**De gedragsmatige stressrespons van ratten.**

Heeft MS invloed op de gedragsmatige stressrespons ? Een experiment dat werd gebruikt om deze vraag te toetsen was gedwongen zwemmen. Zowel MS ratten als niet-MS ratten werden in een bad met water geplaatst (19 cm in diameter en 45 cm hoog) gevuld met 28-30 cm water van 27 C. Twee zwemsessies werden vericht, eerst 15 minuten en 24 uur later 5 minuten. Er werd geobserveerd hoeveel tijd de ratten immobiel doorbrachten en alleen kleine bewegingen maakten om boven water te blijven. Het bleek dat de MS ratten veel langer immobiel bleven vergeleken met de niet-MS ratten. Deze immobiliteit is een maat voor hoe snel een rat het opgeeft en dus voor de mate van reactie op de stressor (Aisa et al., 2006).

Vervolgens werd de sucrose inname van ratten gemeten. De groep MS ratten en niet-MS ratten werden beide getraind om een sucrose oplossing te drinken. Hierna werd hen 20 uur water en eten onthouden waarna ze konden drinken uit zowel een fles met sucrose oplossing als een fles met water, dit 1 uur lang. De consumptie water en sucrose werd gemeten en gecorigeerd voor het gewicht van de rat. De MS ratten dronken minder uit de sucrose oplossing dan de niet-MS ratten. Dit is een maat voor de mate waarin de ratten zichzelf willen belonen, stressgevoeligheid beinvloed zelfbeloning negatief (Aisa et al., 2006).

Ook werd de locomotor activiteit van de ratten in een verhoogd plusvormig doolhof in een verlichte kamer gemeten. De ratten werden in het midden geplaatst en kregen 5 minuten de tijd om het doolhof te verkennen. Bij Aisa was dit 10 minuten. Ze konden kiezen tussen verduisterde of verlichte armen. De tijd doorgebracht op elke arm werd gemeten en als maat voor locomotor activiteit gebruikt. Kalinichev keek ook naar hoe vaak de ratten de gesloten armen binnengingen De MS ratten betraden bij Kalinichev de gesloten armen minder vaak dan de normale ratten, dit verschil was significant. In beide onderzoeken liepen de MS ratten minder vaak de verlichte armen in, echter dit verschil was alleen bij Aisa significant (Aisa et al., 2006, Kalinichev et al., 2002).

Ultrasonic vocalizations test

Ratten die zich bedreigd voelen laten dit merken door ‘Ultrasonic Vocalizations. Dit geluid heeft een sterkte van 22 kHZ. Als ratten zich niet bedreigd voelen zijn de geluiden die ze produceren 50 kHZ. Ratten werden blootgesteld aan een stressor in de vorm van hard geluid. Er werd gemeten welke ratten een geluid maakten tussen 20 en 28 kHZ. MS ratten maakten vaker een geluid tussen de 20 en 28 kHZ dan normale ratten. Er was echter geen significant verschil (Kalinichev et al., 2002).

De akkoestische schrikreactie werd gemeten door ratten op een platform te zetten met luidsprekers ter hoogte van de oren. Eerst mochten de ratten 3 minuten wennen aan een constanct achtergrondgeluid (aanwezig gedurende het gehele experiment) van 55dB. Hierna werden de ratten blootgesteld aan harde geluiden, dit was de stressor. Er werd gemeten wat de kracht was waarmee de ratten op het platform drukten als reactie op de stressor. Van de mannelijke MS ratten schrok 37%, van de normale mannelijke ratten was dit 25%. Dit verschil is niet significant. Vrouwtjes schroken niet(Kalinichev et al., 2002).

In alle experimenten is te zien dat de MS ratten sterker reageren op stressoren dan normale ratten.

**De fysiologische stressresponse van MS ratten**

Welke veranderingen in hormonenconcentraties vinden er plaats in MS ratten als gevolg van stressoren?

De ratten werden uit het lab gehaald en na de stressor van 15 minuten onthoofd. in de MS ratten en de niet-MS ratten de concentraties van CORT en ACTH in het bloed gemeten. De ratten werden 15 minuten na de accute stressor (zwemmen in dit geval) onthoofd voor bloed. Met een ezymimmoassay kit werden de concentraties in het bloed gemeten. Bij MS ratten was de CORT concentratie 700% en de ACTH concentratie 200% hoger dan de concentratie zonder stressor. De niet-MS ratten hadden een stijging van 100% CORT en 50% ACTH ten opzichte van normale concentraties. Beide concentraties zijn significant hoger bij MS ratten (Aisa et al., 2006).

Het aaien van ratten werd ook als stressor gebruikt om de concentraties CORT en ACTH in het bloed van de ratten te meten. De ratten werden 2-3 minuten geaaid waarna ze onthoofd werden, bloed werd verzameld en met een immunoassay kit geanalyseerd. De conentratie CORT was gemiddeld 100 ng/ml en de concentratie ACTH was gemiddeld 29 pg/ml bij de MS ratten. Niet-MS ratten hadden 40 ng/ml CORT en 41 pg/ml ACTH in hun bloed na de stressor. De concentratie CORT is significant hoger bij MS ratten. (Kalinichev et al., 2002)

Uit beide analyses van het bloed van ratten blijkt dat de concentratie CORT na een accute stressor hoger is bij MS ratten vergeleken met niet-MS ratten, respectievelijk 7 en 2,5 keer zo hoog. Alleen de meting na de test van gedwongen zwemmen laten hogere concentraties ACTH zien bij MS ratten, 2 keer zo hoog als de niet-MS ratten. De concentratie CORT in het bloed van MS ratten neemt toe na een accute stressor. Van ACTH kunnen we niet zeggen dat de concentratie toeneemt na een acute stressor omdat maar 1 van de 2 experimenten dit bevestigd. MS ratten hebben een grotere fysiologische stressrespons dan normale ratten.

**Discussie**

Dat MS ratten heftiger reageren op accute stressoren is zowel zichtbaar als meetbaar. Het effect van Maternale separatie is dat ratten in grotere mate reageren op accute stressoren.

De omgevingsfactoren van de ratten na de geboorte zijn niet geheel duidelijk. Hoe ratten behandeld werden gedurende hun MS komt niet naar voren. Ook maakt de methode van bloedafname het onmogelijk om op verschillende tijden bij dezelfde rat concentraties te meten, de vergelijking van basisniveau concentraties met concentraties na accute stressoren hierdoor niet zo sterk. (Kalinichev et al., 2002).

Stressoren op jonge leeftijd hebben een versterkende invloed op stressoren op latere leeftijd bij MS ratten. Andere stressoren op jonge leeftijd zijn echter niet gebruikt om het effect op latere leeftijd te observeren. De concentraties ACTH en CORT in het bloed worden na stressoren in grotere mate verhoogd in MS ratten vergeleken met normale ratten.

Het is zeer aannemelijk dat modellen voor stress in ratten en de neurochemie van ratten vergelijkbaar is met die van mensen. Deze onderzoeken wijzen erop dat trauma (MS) op jonge leeftijd aanleiding kan geven depressie (verhoogde concentraties van stresshormonen) op later leeftijd.

Om uitspraken te doen over depressie bij mensen moet er echter meer onderzoek gedaan worden naar verschillende stressoren bij jonge ratten. Volledige scheiding van de moeder bijvoorbeeld. Ook de milieu factoren die invloed hebben op MS moeten nader onderzocht worden. Verder kan men behandeling tegen stress toetsen op ratten. Het is echter nog te vroeg om resultaten van onderzoek naar ratten om te zetten naar mensen.

**Literatuurlijst**

Aisa, B., Tordera, R. , Lasheras, B., Del Río, J., & Ramírez, M. J. (2007). Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 256–266.

Kalinichev, M., Easterlinga, K.W., Plotskyb, P.M., & Holtzmana, S.G. (2002). Long-lasting changes in stress-induced corticosterone response and anxiety-like behaviors as a consequence of neonatal maternal separation in Long–Evans rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 73, 131–140.

**Zelfbeoordelingsformulier literatuurverslag**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Vaardigheden (de vaardigheden in een grijs vak zijn eerder behandeld)** | | **Gewicht** | **Score** |
| **Inhoud** | **Inhoudelijke samenhang** | Alle onderdelen van het literatuurverslag sluiten inhoudelijk logisch op elkaar aan. | **2** | **7** |
| **Inleiding** | Alle onderdelen van de inleiding worden op inhoudelijk correcte wijze weergegeven en onderbouwd door middel van literatuur. | **2** | **7** |
| **Middendeel** | Alle relevante deelexperimenten zijn besproken.  Alle onderdelen van de paragrafen worden op inhoudelijk correcte wijze weergegeven. | **1**  **3** | **6** |
| **Discussie** | Alle onderdelen van de discussie worden op inhoudelijk correcte wijze weergegeven en onderbouwd door middel van literatuur. | **2** | **6** |
| **Structuur** | **Inleiding** | Alle onderdelen van de inleiding zijn aanwezig en zijn in juiste volgorde en in trechtervorm verwerkt. | **3** | **7** |
| **Middendeel** | Er is een logische indeling gemaakt in paragrafen en alle onderdelen zijn uitgewerkt binnen de paragrafen. | **3** | **7,5** |
| **Discussie** | Alle onderdelen van de discussie zijn aanwezig en zijn in de juiste volgorde en in omgekeerde trechtervorm verwerkt. | **3** | **7** |
| **Vorm** | **Wetenschappelijk taalgebruik** | Het literatuurverslag is in correct Nederlands geschreven en er is wetenschappelijk taalgebruik gehanteerd. | **3** | **7** |
| **Tekstuele samenhang** | Het literatuurverslag is tekstueel samenhangend en goed tekstueel geïntegreerd. | **2** | **6,5** |
| **Formeel** | **Refereren** | Er wordt op de juiste plaats in de tekst naar de literatuur gerefereerd.  De referenties in de tekst en de literatuurlijst zijn volgens de handleiding opgemaakt. | **1**  **1** | **7**  **7,5** |

Beantwoord ook de vragen op de volgende bladzijde.

**Wat is in jouw ogen het sterkste punt van dit literatuurverslag? Leg uit:**

De experimenten en deelconclusies zijn helder weergegeven en sluiten goed op elkaar aan.

**Wat vond je het lastigst aan dit verslag? Is er een onderdeel dat je als zwak zou bestempelen of voor je gevoel maar niet in de vingers kreeg? Leg uit:**

Terugkoppeling naar eerdere bevindingen en de brede context waren lastig. De resultaten kwamen overeen met eerdere bevindengen maar vereisen nog veel meer vervolgonderzoek voordat je er echt iets mee kan doen. Het onderzoek is maatschappelijk relevant maar niet uitgebreid genoeg om maatschappelijk iets mee te kunnen.