**In de jeugd verwaarloosde ratten gevoeliger voor stress op latere leeftijd**

**Naam student: Maurits Bongenaar**

**UvAnetID: 10442413**

**ABV groep: F5**

**Naam docent: C. Nijnens**

**Opdracht, versie: literatuurverslag, eindversie**

**Inleverdatum: 18-01-2013**

**Aantal woorden: 1.493**

**In de jeugd verwaarloosde ratten gevoeliger voor stress op latere leeftijd**

Volgens cijfers van het centraal bureau voor de statistiek vertoont 1 op de 10 Nederlanders stressgerelateerd gedrag, wat kan leiden tot problemen op het werk en minder sociale contacten. Misbruik en het negeren van kinderen op jonge leeftijd kan leiden tot een hogere kans op stress en stressgerelateerd gedrag op latere leeftijd (Heim *et al.,* 1997, 2000; Ladd *et al.,* 2000; Caldji *et al.,* 2001 aangehaald in Kalinichev *et al*., 2002). Stress, de rode draad in de in dit behandelde onderzoek, is de mate waarop door afgifte van bepaalde stoffen als CORT en ACTH als persoon reageerd wordt op stressvolle situaties. Deze afgifte is extra groot bij mensen met een depressie, die verhoogde activiteit van de HPA-as vertonen (Arborelius *et al*., 1999, aangehaald in Aisa *et al*., 2006). Uit eerder onderzoek met ratten is gebleken dat babyratten die zorgvuldig genegeerd worden na de geboorte, op latere leeftijd gedrag vertonen dat overeenkomt met dat van mensen met een depressie en angststoornissen (Amsterdam *et al*., 1987; Heit *et al.,* 1997; Ladd *et al.,* 2000, aangehaald in Kalinichev *et al*., 2002). Eerder onderzoek heeft aangetoond dat deze gevolgen voortvloeien uit een hoge stressgevoeligheid (Kessler, 1997; Kendler *et al*., 1999; Van Praag, 2004, aangehaald in Kalinichev *et al*., 2002).

Er blijft echter nog veel onduidelijkheid over de manier waarop men reageert op stress zoals men doet, en waarom sommige mensen er vatbaarder voor zijn dan anderen.

In dit onderzoek wordt d.m.v. tests op ratten uitgebreid nagegaan of verwaarlozing op jonge leeftijd leidt tot intensere stressreacties op latere leeftijd en waar deze intensere stressreacties aan ten grondslag liggen.

In een belangrijk onderdeel van het algehele onderzoek wordt bekeken hoe ratten die op verschillende manieren zijn getraumatiseerd op jonge leeftijd reageren op stressvolle situaties. Om te beginnen moet duidelijk worden gemaakt hoe de ratten behandeld werden om zo’n stressvolle situatie te creëren.

Het creëren van zo’n stressvolle situatie werd bij beide onderzoeken de Maternal separation procedure genoemd. Ratten werden al snel bij de moeder weggehaald en tijdelijk in een incubator gestopt, voor ongeveer twee weken lang. Proefdieren werden verdeeld in groepen oplopend van ongetraumatiseerd tot volledig getraumatiseerd (Maternal separation, MS).

De onderzoeken zijn te verdelen in een onderdeel dat kijkt naar de fysiologische stressrespons en een onderdeel over de gedragsmatige stressrespons.

**Verwaarlozing in jeugd versterkt fysiologische stressrespons op latere leeftijd.**

Een belangrijke manier van onderzoeken was de blood sampling procedure. Het licht vasthouden van de ratten werd gebruikt als stressor. Vierentwintig mannelijke ratten werden zachtaardig vastgehouden en vervolgens onthoofd. Bloed werd meteen verzameld en onderzocht op CORT- en ACTH-gehaltes.

Bij de mannetjes bleek een duidelijk significant verschil te zijn tussen MS-ratten (meer CORT en ACTH) en NH/H-ratten (geen of kleiner jeugdtrauma). (Kalinichev *et al.,* 2002).

In het onderzoek van Aisa *et al*. (2007) moesten ratten 15 minuten zwemmen in een grote cilinder, waarna de ACTH- en CORT-gehaltes in het bloed werden gemeten.

MS-ratten bleken significant hogere ACTH- en CORT-waardes te hebben dan ratten die geen jeugdtrauma aangeleerd kregen. Ook bleek er een verlaagd glucocorticoïdereceptordichtheid te zijn in de hippocampus van MS-ratten. CORT is een glucocorticoïd. Wanneer er onvoldoende receptoren aanwezig zijn voor CORT, kan de stof minder goed zijn werk doen. CORT zorgt voor een verminderde stressreactie en hoort extra veel aanwezig te zijn in een persoon of rat die vatbaar is voor stress, zie ook inleiding (Aisa *et al.,* 2007).

Opvallend is dat beide onderzoeken een eigen manier hebben om stress te verwekken. Het lichte vasthouden bij Kalinichev *et al.* (2002) mag dan wel een lichtere stressor zijn, maar de resultaten blijven opvallend, hetzelfde als bij Aisa *et al.* (2007) en significant.

Op verschillende deelonderzoeken kan worden ingegaan met betrekking tot de nauwkeurigheid. Zo kan natuurlijk nooit met zekerheid gezegd worden of de jeugdtrauma’s die de ratten “kregen” bij de maternal separation procedures goed te vergelijken zijn met jeugdtrauma’s die verwaarloosde kinderen krijgen.

Een ander opmerkelijk punt is de blood sampling procedure van Kalinichev *et al.* (2002). Eerst worden de ratten blootgesteld aan licht (stressor), vervolgens worden de rustig vastgehouden en dan pas worden ze onthoofd en geanalyseerd op stressveroorzakende stoffen als CORT en ACTH. Dit lijkt weinig nauwkeurig, aangezien een groot deel van de stressveroorzakende stoffen al uit het bloed verdwenen kunnen zijn door het zachtjes vasthouden van de ratten.

 **Verwaarlozing in jeugd versterkt gedragsmatige stressrespons op latere leeftijd.**

Een onderzoek dat werd uitgevoerd door zowel Kalinichev *et al.* (2002) als Aisa *et al.* (2007) was de elevated plus maze. 36 mannelijke en 24 vrouwelijke ratten (MS, H en NH) werden in een plus-vormig doolhof geplaatst, waarvan twee armen open waren. Er werd gemeten hoe vaak de ratten zo’n open arm betraden en hoe lang ze er verbleven. Ook werd de algehele activiteit gemeten.

Bij Kalinichev *et al.* (2002) was geen sprake van significant verschil. Wel was het opvallend dat MS-mannetjes bij licht veel minder vaak de open armen betraden (25%) dan NH-mannetjes (25%). Algemeen het meest belangrijke resultaat is dat van alle ratten de MS-ratten het vaakst in dichte armen zaten. Bij de vrouwtjes zaten de MS-ratten significant minder vaak in open armen dan NH-ratten. Bij volledig licht zocht maar 60% van de MS-ratten de open armen op tegen 100% van de NH- en H-ratten.

In tegenstelling tot bij Kalinichev *et al.* (2002) werd bij Aisa *et al.* (2007) wel een significant resultaat gevonden m.b.t. het verblijf van de MS-ratten t.o.v. ratten zonder jeugdtrauma in de open ruimten: De MS-ratten verbleven hier minder lang, wat erop wijst dat ze zich hier minder op hun gemak voelden (angst). Er werden verder geen significante resultaten gevonden.

Bij een volgend onderzoek, de acoustic startle response test, werden ratten in een plexiglas cilinder geplaatst en 17 minuten lang af en aan blootgesteld aan bepaalde geluidsgolven (Kalinichev *et al.,* 2002).

Wat bleek was dat de “startle-response” (verbazingsreactie) van mannelijke MS significant (35%) veel hoger lag dan die van de controlegroepen (H en NH). Bij de vrouwtjes bleken de waardes van H-, NH- en MS-ratten dicht bij elkaar te liggen.

Ultrasonic vocalizations. Ultrasone vocale reacties van de ratten werden geregistreerd en omgezet in hoorbaar geluid.

Een niet-significant maar wel opvallend resultaat: De mannelijke MS-ratten stootten veel vaker een geluid uit (37%) dan de mannelijke H-ratten (12%). De mannelijke NH-ratten kwamen op 25%. Ook opvallend maar niet significant was dat de vrouwtjes geen enkele vocale reactie gaven (Kalinichev *et al.,* 2002).

Naast de verbazingreactie werden ook de zogenaamde ultrasonic vocalizations geanalyseerd. De ultrasone geluiden werden geregistreerd en omgezet in hoorbaar geluid.

Hier kwam enkel een niet-significant maar wel opvallend resultaat uit: De mannelijke MS-ratten stootten veel vaker een geluid uit (37%) dan de mannelijke H-ratten (12%). De mannelijke NH-ratten kwamen op 25%. Opvallend was ook dat de vrouwtjes geen enkele vocale reactie gaven (Kalinichev *et al.,* 2002).

Waar rekening mee gehouden moet worden is dat de ratten bij beide onderzoeken op verschillende manieren een jeugdtrauma “aangeleerd” hebben gekregen. Resultaten wijzen echter op dezelfde conclusie.

**Discussie**

Na de resultaten bij de onderzoeken te hebben bekeken mag als anneemlijk worden beschouwd dat jeugdtrauma’s effect hebben op de fysiologische en gedragsmatige stressrespons. Het schuchtere gedrag dat hier het gevolg van is komt door een verhoogde afgifte van CORT en ACTH, door hyperactiviteit van de HPA-as (Arborelius *et al*., 1999, aangehaald in Aisa *et al*., 2006), zoals in de inleiding al is vermeld. De HPA wordt geprikkeld door stress, wat er voor zorgt dat productie van ACTH leidt tot vorming van CORT, een stof die de stressreactie vermindert. Deze cyclus van het verminderen van de stressreactie wordt negatieve terugkoppeling genoemd. Dit werd onder anderen duidelijk in de blood sampling procedure van Kalinichev *et al*. (2002). De CORT- en ACTH-waardes waren hoger bij ratten met een jeugdtrauma dan bij ratten zonder jeugdtrauma, en er was sprake van een vermindering van de dichtheid van glucocorticoïdereceptoren. Deze verminderde dichtheid zorgt voor een verhoogde aanwezigheid van ACTH en minder negatieve terugkoppeling.

Door groepen ratten die een kunstmatig jeugdtrauma “aangeleerd” hebben gekregen te vergelijken met een controlegroep waarbij niks is gebeurd, bestaat er geen onduidelijkheid over de causaliteit van verhoogde CORT en ACTH-waardes. Immers, de enige variabele tussen de twee groepen is het jeugdtrauma. Dit kan dus de enige oorzaak zijn van verschillen in resultaten.

Nu duidelijk is dat de resultaten m.b.t. ACTH- en CORT-gehaltes significant zijn en overeenkomen met resultaten in eerdere onderzoeken, moet gekeken worden naar het practisch nut van de bevindingen.

Aangezien de bevindingen in dit verslag ook op mensen van toepassing zijn en ook bevestigd zijn in eerdere onderzoeken, bieden ze perspectief. Het op peil houden van CORT- en ACTH-waardes en de dichtheid van glucocorticoïdereceptoren in het lichaam ten koste van stressveroorzakende factoren is een mooi streven, zeker als we toe willen naar een daling van het aantal personen dat stressvol gedrag vertoont. Hoe dit op peil houden gerealiseerd kan worden zal verder onderzoek moeten uitwijzen. Wat men inmiddels echter al weet is dat verwaarlozing op jonge leeftijd leidt tot een hoge gevoeligheid voor stress op latere leeftijd.

**Literatuurlijst**

Aisa, B., Tordera, R., Lasheras, B., Del Río, J. & Ramírez, M.J. *(*2006). Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. *Psychoneuroendocrinology,* 32, 256-266.

Kalinichev, M., Easterling, K.W., Plotsky, P.M. & Holtzman, S.G.(2002). Long-lasting changes in stress-induced corticosterone respons ans 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** | **1** |
| **Inleiding** | Alle onderdelen van de inleiding worden op inhoudelijk correcte wijze weergegeven en onderbouwd door middel van literatuur. | **2** | **1** |
| **Middendeel** | Alle relevante deelexperimenten zijn besproken.Alle onderdelen van de paragrafen worden op inhoudelijk correcte wijze weergegeven. | **1****3** | **1****2** |
| **Discussie** | Alle onderdelen van de discussie worden op inhoudelijk correcte wijze weergegeven en onderbouwd door middel van literatuur. | **2** | **1.5** |
| **Structuur** | **Inleiding** | Alle onderdelen van de inleiding zijn aanwezig en zijn in juiste volgorde en in trechtervorm verwerkt.  | **3** | **2.5** |
| **Middendeel** | Er is een logische indeling gemaakt in paragrafen en alle onderdelen zijn uitgewerkt binnen de paragrafen.  | **3** | **2** |
| **Discussie** | Alle onderdelen van de discussie zijn aanwezig en zijn in de juiste volgorde en in omgekeerde trechtervorm verwerkt. | **3** | **1.5** |
| **Vorm** | **Wetenschappelijk taalgebruik** | Het literatuurverslag is in correct Nederlands geschreven en er is wetenschappelijk taalgebruik gehanteerd. | **3** | **2** |
| **Tekstuele samenhang** | Het literatuurverslag is tekstueel samenhangend en goed tekstueel geïntegreerd. | **2** | **1** |
| **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** | **1****1** |

Beantwoord ook de vragen op de volgende bladzijde.

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

Ik heb het idee dat ik redelijk uit mijn woorden kan komen en dat de zinnen vloeiend lopen.

**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:**

Het lastigst van dit verslag vond ik het schrappen van onderdelen, aangezien mijn verslag eerst veel te lang was. Er moet gekeken worden naar onderdelen die relevant zijn voor het onderzoek hoe de schrijver van het LV dat voor ogen heeft, waardoor veel experimenten geschrapt moesten worden die ik eerst wel in het verslag had staan. Ik heb geprobeerd me zo goed mogelijk te focusen op CORT- en ACTH-gehaltes, waardoor sommige experimenten niet in het plaatje pasten.