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

**Naam student: Jakobijn Strobbe**

**UvAnetID: 10347305**

**ABV groep: Niet van toepassing**

**Naam docent: Karlijn Gosselt**

**Opdracht, versie: literatuurverslag, herkansing**

**Inleverdatum: 02-07-2013**

**Aantal woorden: 1484**

**Maternale separatie zorgt voor een heftigere stressreactie op latere leeftijd**

Depressie is een veel voorkomende mentale aandoening en een grote last voor de maatschappij. De neurobiologie betreffende depressie is nog niet duidelijk (Aisa *et al*., 2006).

Er is substantieel bewijs voor het feit dat jeugdtrauma in de vorm van verwaarlozing of mishandeling de kans op mentale aandoeningen op latere leeftijd verhoogd (Heim *et al*., 1997, 2000; Ladd *et al*., 2000; Caldji *et al*., 2001, aangehaald in Kalinichev *et al*., 2002).

Het na de geboorte (neonataal) scheiden van een rat van zijn moeder is een model voor jeugdtrauma bij knaagdieren. Deze neonatale scheiding heet Maternale separatie (MS). (Plotsky and Meaney, 1993; Wigger & Neumann, 1999; Kalinichev *et al*., 2000; Huot *et al*., 2001; Boccia and Pedersen, 2001, allen aangehaald in Kalinichev *et al*., 2002). Volwassen ratten die MS ondergaan hebben vertonen fysiologische en gedragsmatige kenmerken van patienten met depressie en angst-stoornissen (Amsterdam *et al*., 1987; Heit *et al*., 1997; Ladd *et al*., 2000, allen aangehaald in Kalinichev *et al.,* 2002).

Een primair kenmerk van het MS fenotype is een grotere activiteit van de HPA-as in de hypothalamus. (Liu *et al.,* 2000; Huot *et al.,* 2001 aangehaald in Kalinichev *et al*., 2002). De HPA-as is essentieel voor de omgang met stress. Stimulatie van de HPA-as leid tot secretie van stress gerelateerde hormonen (ACTH en CORT) (De Kloet *et al.,* 1998; Oitz *et al*., 2001; Roozendaal *et al*., 2006; allen aangehaald in Aisa *et al*., 2006).

Er is eerder onderzoek dat uitwijst dat MS ratten niet verschillen van NH (Non-Handled, d.w.z. niet maternaal gescheiden ratten) ratten (Rhees *et al*., 2001, aangehaald in Aisa *et al*., 2006). Ander onderzoek wijst uit dat MS ratten in vergelijking met NH ratten meer stess vertonen bij het zoeken van voedsel in een nieuw gebied (Ogawa *et al*., 1994; Caldji *et al*., 2000, allen aangehaald in Aisa *et al.,* 2006).

De verschillen in eerdere onderzoeken betreffende de stress-respons van MS ratten vereist nader onderzoek. In dit onderzoek werd de fysiologische (HPA-as) en gedragsmatige stress-respons bestudeerd in MS ratten in vergelijking met NH ratten. Om deze stress-respons op te wekken zal er gebruikt gemaakt worden van stressoren waarna er een fysiologische of gedragsmatige meting zal worden gedaan.

**Jeugdtrauma verhoogt gedragsmatige stress-respons op volwassen leeftijd**

In deze paragraaf wordt gekeken of MS de gedragsmatige stress-respons op volwassen leeftijd verhoogd.

De ratten werden voor de elevated plus maze test in een verlichte kamer op een verhoogd platform geplaatst met twee dichte en twee open armen. In het midden van het platform werden de ratten geplaatst waarna werd gekeken hoeveel tijd de ratten doorbrachten op de armen en hoe vaak ze de (open en dichte) armen betraden. Dit experiment is gebaseerd op de assumptie dat ratten niet van verlichte open ruimtes houden. De MS ratten verbleven voor een significant hogere tijd in de gesloten armen (Aisa *et al.,* 2006). Kalinichev et al. vonden hier echter geen significant verschil. Kalinichev et al. toonde wel aan dat de MS ratten significant vaker de dichte armen betraden dan de NH ratten. Ratten die zich bedreigd voelen laten dit merken door ‘Ultrasonic Vocalizations’. Dit geluid heeft een frequentie 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. Er was geen significant verschil tussen de MS en NH ratten. (Kalinichev *et al.,* 2002). De akkoestische schrikreactie werd gemeten door ratten op een platform met drukplaat 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 welke druk er uitgeoefend werd op de drukgevoelige plaat waarop de ratten stonden, de druk onstond doordat de ratten sprongen als reactie op de stressor. Van de mannelijke MS ratten schrok 37%, van de NH mannelijke ratten was dit 25%. (Kalinichev *et al*., 2002).

Bij de elevated plus maze (Aisa *et al*., 2006) en de akkoestische schrikreactie test(Kalinichev *et al*., 2002) zijn er significante verhogingen van gedragsmatige stress-respons aangetoond bij MS ratten. De Ultrasonic Vocalizations test toonde geen significant verschil aan van de frequentie tussen MS en NH ratten. Deze test vormt dus geen bewijs voor de verhoogde stress-respons door MS.

De verschillende resultaten tussen Aisa *et al*. en Kalinichev *et al*. bij de elevated plus maze kunnen mogelijks verklaard worden door het feit dat de elevated plus maze bij Kalinichev *et al*. langer duurde (10 min.) dan bij Aisha *et al*. (5 min.). Hierdoor zijn de ratten eventueel beter gewend geraakt aan het licht bij Kalinichev et al. waardoor de ratten zich vaker in de open arme durfden te begeven. Ook de leeftijd van de geteste ratten zou een rol kunnen spelen. Kalinichev *et al*. begon met het testen van de ratten 120 dagen na de geboorte. Aisa et al. begon met het testen 60 t/m 75 dagen na de geboorte. Voor de ratten van Aisa et al. is de MS minder lang geleden wat kan betekenen dat het effect van MS op de stress-respons groter is. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat oudere ratten anders reageren op stressoren dan jonge ratten.

Al geven niet alle bovenstaande onderzoeken aan dat MS de gedragsmatige stress-respons versterkt, toch kan geconcludeerd worden dat jeugdtrauma gedragsmatige stress-respons op volwassen leeftijd verhoogt.

**De fysiologische stress-respons van MS ratten is verhoogd**

In deze paragraaf wordt gekeken naar de veranderingen in hormonenconcentraties die plaats vinden in MS ratten als gevolg van stressoren.

De ratten werden uit het lab gehaald en na 15 minuten gedwongen te moeten zwemmen onthoofd (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 (Kalninichev *et al*., 2002) De ratten werden 2-3 minuten geaaid waarna ze onthoofd werden. Met een enzymimmoassay 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).

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 Aisa et al. laten hogere concentraties ACTH zien bij MS ratten, 2 keer zo hoog als de NH ratten.

Een mogelijke verklaring is dat de forced swimming test een grotere stressor is dan het 2-3 minuten aaien van de 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 stress-respons vergeleken met NH ratten.

**MS is een model voor verwaarlozing in de jeugd**

Door de verschillende onderzoeken lijkt het aannemelijk dat MS zowel de gedragsmatige stress-respons in volwassen ratten verhoogd. Fysiologisch is de verhoogde stress-respons te zien door hogere CORT concentraties in het bloed. Gedragsmatig is de verhoogde stress-respons zichtbaar door de grotere startle respons en meer tijd doorgebracht in de gesloten armen door MS ratten.

Algemeen kan geconcludeerd worden dat MS de stress-respons op volwassen leeftijd verhoogd. Een mogelijke verklaring van de verhoogde stress-respons is dat verhoogde concentraties van glucocorticoiden leid tot neurodegenratie in de hippocampus. Het effect van deze neurodegeneratie is dat er minder glucocorticoide receptoren zullen zijn die zorgen voor een negatieve feedback van glucocorticoiden. Deze verhoogde glucocorticoide concentraties zorgen voor een verhoogde stress-respons (Plotsky *et al*., 1986; Vazquez, 1998; Ladd *et al*., 2004, allen aangehaald in Aisa *et al.,* 2006).

Wigger & Neumann, 1999. lieten zien dat ook Wistar-ratten na MS minder vaak de open armen van een verlichte elevated plus maze betreden. Lehmann *et al*., 2002. toonden aan dat MS bij Wistar-ratten meteen na de geboorte een verhoogde amplitude van de akkoestische schrikreactie tot gevolg had. Bij MS later na de geboorte vonden Lehmann *et al*. geen effect op de akkoestische schrikreactie.

Het effect van MS op jonge ratten is misschien wel het beste over te dragen op de verwaarlozing van hele jonge kinderen. Voloende aandacht van de moeder op jonge leeftijd is belangrijk, de lengte van zwangerschapsverlof moet misschien verlengd worden. MS bij ratten is alleen een model voor een bepaald soort jeugdtrauma, voor andere soorten jeugdtrauma (mishandeling) is er nog geen model in ratten.

Wat uit dit verslag geconcludeerd kan worden is dat verwaarlozing op jonge leeftijd de stress-respons op latere leeftijd verhoogd.

**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** | **7,5** |
| **Middendeel** | Alle relevante deelexperimenten zijn besproken.  Alle onderdelen van de paragrafen worden op inhoudelijk correcte wijze weergegeven. | **1**  **3** | **7** |
| **Discussie** | Alle onderdelen van de discussie worden op inhoudelijk correcte wijze weergegeven en onderbouwd door middel van literatuur. | **2** | **7** |
| **Structuur** | **Inleiding** | Alle onderdelen van de inleiding zijn aanwezig en zijn in juiste volgorde en in trechtervorm verwerkt. | **3** | **8** |
| **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** | **6,5** |
| **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** | **8**  **8** |

Beantwoord ook de vragen op de volgende bladzijde.

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

Een duidelijke en correcte inleiding.

**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:**

De discussie was lastig omdat ik er niet zeker van was hoe diep ik elk onderdeel moest uitwerken.