**Neonatale maternale separatie resulteert op volwassen leeftijd in verhoogde stressreactiviteit.**

**Naam student: Thijs van Dalen**

**UvAnetID: 10431047**

**ABV groep: F4**

**Naam docent: Lisette Harting**

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

**Inleverdatum: 18-01-2013**

**Aantal woorden: 1249**

**Neonatale maternale separatie resulteert op volwassen leeftijd in verhoogde stressreactiviteit.**

**1 Inleiding**

Depressief en angstig gedrag op volwassen leeftijd na neonatale maternale separatie wordt als model gebruikt in ratten ratten om veranderingen in fysiologie en gedrag te onderzoeken. Ratten vertonen in vergelijking tot de mens dezelfde fysiologische processen qua stressrespons (Ladd et al., 2000; Van den Hove et al., 2005 aangehaald in Kalinichev et al., 2002) en zijn daarom geschikte onderzoeksobjecten. Ratten die tijdens hun jeugd meerdere uren per dag zijn weggehaald van de moeder (MS, maternal separated) vertonen op volwassen leeftijd dezelfde veranderingen in gedrag en fysiologie als patiënten die depressie en angststoornissen vertonen. Dit wordt verklaard door een aanhoudende verstoring van de HPA-as. De Hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) speelt een belangrijke rol in het omgaan met stressvolle situaties. Zodra een stressor waargenomen wordt zal de HPA-as niet goed functioneren, waardoor MS-ratten meer angstig gedrag en anhedonie lijken te vertonen.

Mannelijke MS-ratten die langer werden gescheiden van hun moeder dan andere ratten vertonen een hogere fysiologische stress respons. Dit uit zich in een verhoogde secretie van ACTH en corticosterone (CORT)(Kalinichev et al., 2002; Aisa et al., 2007).

Door de toenemende mate van interesse in het begrijpen van de gevolgen van maternale separatie zijn na vele onderzoeken door verschillende laboratoria verschillende resultaten gevonden wat de tekenen van angstig gedrag betreft in MS-ratten (Lehmann and Feldon, 2000 aangehaald in Kalinichev et al., 2002). Door deze discrepantie is er nog geen duidelijkheid of neonatale maternale separatie daadwerkelijk leidt tot een verandering in gedrag en neuro-endocrine mechanismen. In dit onderzoek wordt dan ook gekeken wat voor veranderingen neonatale maternale separatie tot gevolg heeft met betrekking tot het gedrag en fysiologie op volwassen leeftijd.

Om deze vraag te beantwoorden zal worden ingegaan op de fysiologische component die te maken heeft met stressgevoeligheid. Dit wordt gedaan door Wistar-(Aisa et al., 2007) en Long-Evans(Kalinichev et al., 2002) ratten die de eerste 2 tot 3 weken van hun leven maternale separatie ondergingen, op 60-75 (Aisa et al., 2007) en 120 (Kalinichev et al., 2002) dagen oude leeftijd te testen op veranderde activiteit van de HPA-as en te vergelijken met een controlegroep. Ook zullen verschillen in gedrag, zoals angstig of depressief gedrag vergeleken worden met die van controleratten.

**2 Depressief en angstig gedrag op volwassen leeftijd zijn het gevolg van neonatale maternale separatie**

In deze paragraaf wordt gekeken wat neonatale maternale separatie voor invloed heeft op depressief en angstig gedrag bij volwassen ratten na het ervaren van een stressor.

Bij de Sucrosetest kregen MS-ratten de keuze om sucrosewater of normaal water te drinken nadat ze 20 uur niets gegeten hadden. Aan de mate van sucrose inname werd geconcludeerd hoeveel depressief gedrag een rat vertoonde. Hoe meer inname van sucrosewater, des te meer depressief gedrag werd er vertoont door de ratten. Ondanks dat alle ratten een voorkeur hadden voor sucrosewater, dronken MS-ratten significant minder sucrosewater, wat gezien kan worden als een teken van anhedonie (Aisa et al., 2007), oftewel er werd meer depressief gedrag vertoont door MS-ratten dan door controleratten.

In de gedwongen zwemtest werd gemeten hoeveel depressief gedrag een rat vertoonde aan de hand van beweging. De ratten werden 15 minuten lang in een bak met water gezet en moesten zwemmen om te overleven. Hoe minder de rat bewoog, des te meer depressief gedrag er vertoond werd. MS-ratten vertoonden significant meer immobiliteit dan de controleratten en vertoonden daarmee dus meer depressief gedrag (Aisa et al., 2007).

Bij het plus-maze experiment werd onderzocht of de ratten een onbekend doolhof durfden te onderzoeken. Vijf (Aisa et al., 2007) of tien (Kalinichev et al., 2002) minuten lang werd gekeken hoe vaak de ratten een open arm van het doolhof betraden en hoeveel tijd de rat in kwestie spendeerde in een open arm in verhouding tot de tijd die gespendeerd werd in een gesloten arm. Hoe lager dit percentage, des te meer angstig gedrag de rat vertoonde. Er werd geen verschil gemeten tussen MS-ratten en controleratten in het aantal keren dat zij de verschillende armen van het doolhof betraden (Kalinichev et al., 2002; Aisa et al., 2007). MS-ratten vertoonden echter wel een significant verschil in het onderzoeken van de open armen van het doolhof. Zij onderzochten de open armen significant minder lang in tegenstelling tot de controleratten, wat duidt op angstig en depressief gedrag bij MS-ratten.

Beide onderzoeken leveren dezelfde resultaten. Volwassen MS-ratten vertonen een verhoogde hoeveelheid angstig en depressief gedrag na het ervaren van een stressor dan ratten die niet gescheiden zijn van hun moeder tijdens hun jeugd.

**3 Hypersecretie van stresshormonen als reactie van de HPA-as van MS-ratten na het ervaren van een stressor**

Deze paragraaf bespreekt de reactie van MS-ratten van de HPA-as en het endocriene systeem op een stressor.

Bij de light-handling test werd het verschil in CORT- en ACTH-waarden van het bloed tussen MS-ratten en normale ratten gemeten om te bepalen welke ratten sterker reageerden wanneer zij geaaid werden.

Er werd significant meer CORT gemeten in het bloed van MS-ratten in tegenstelling tot de controleratten. Daarentegen werden er geen significante verschillen gevonden tussen MS-ratten en controleratten in de afgifte van ACTH (Kalinichev et al., 2002).

Tijdens de gedwongen zwemtest reageerden MS-ratten heftiger op de stressor ten opzichte van controleratten, met als gevolg dat er hyperactivatie van de HPA-as optrad. Dit leidde tot hypersecretie van CORT en ACTH, wat een significant verschil was ten opzichte van de controleratten(Aisa et al., 2007).

Het uitvoeren van een light-handling test had meer secretie van CORT tot gevolg in MS- en controleratten. Er werd echter een verschil gevonden tussen deze groepen. In het bloed van MS-ratten werd een significant grotere hoeveelheid CORT gemeten ten opzichte van de controleratten. Er werd geen verschil in ACTH-afgifte waargenomen bij dit experiment.

Uit bloedonderzoek na onthoofding werd een significant verschil in CORT- en ACTH-waarden gemeten bij de gedwongen zwemtest. In het bloed van ratten die maternale separatie ondergingen tijdens hun jeugd werd significant meer CORT en ACTH gemeten dan bij de controleratten.

**4 Discussie**

MS-ratten vertonen meer angstig gedrag tijdens stressvolle situaties dan ratten die niet gescheiden zijn van hun moeder op jonge leeftijd. Er werd een grotere hoeveelheid van de hormonen ACTH en CORT gemeten in het bloed. Ratten die maternale separatie hebben ondergaan op jonge leeftijd vertonen dus meer angstig en depressief gedrag wanneer ze volwassen zijn en weten hier minder goed mee om te gaan. Deze resultaten zijn te verklaren aan de hand van het gedrag dat de moeder van de MS-ratten vertoont nadat zij gescheiden is geweest van haar pups. Zij vertonen namelijk ander gedrag ten opzichte van normale moederratten. Ze voeren hun moederlijke taken namelijk langzamer uit dan normaal, nadat hun pups gescheiden zijn geweest(Kalinichev et al., 2002). De jonge ratten leren niet hoe ze moeten omgaan met stressvolle situaties en tonen hierdoor meer tekenen van depressie en angstig gedrag wanneer zij zich hierin bevinden.

Dat er na de light-handling test geen sprake was van hypersecretie bij MS-ratten is misschien te verklaren aan de hand van de leeftijd en de soort ratten die gebruikt zijn. In tegenstelling tot andere onderzoeken is uit dit experiment gebleken dat MS-ratten meer CORT secretie hebben. MS-ratten vertonen inderdaad een verhoogde activiteit van de HPA-as wanneer men deze vergelijkt met controleratten.

Vervolgonderzoek zou kunnen uitwijzen wat de secretie van ACTH bevorderd en waarom er geen sprake was van meer secretie van ACTH bij MS-ratten na de light-handling test.

Ratten vertonen meer stressreactie, angstig en depressief gedrag in hun latere leven wanneer zij neonatale maternale separatie hebben ondergaan. Dit is te wijten aan langdurige veranderingen in de HPA-as.

**Literatuurlijst**

1. 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.
2. 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 invullen op de volgende pagina**

**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** | **7,5** |
| **Inleiding** | Alle onderdelen van de inleiding worden op inhoudelijk correcte wijze weergegeven en onderbouwd door middel van literatuur. | **2** | **8,5** |
| **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** | **5,5** |
| **Structuur** | **Inleiding** | Alle onderdelen van de inleiding zijn aanwezig en zijn in juiste volgorde en in trechtervorm verwerkt. | **3** | **7,5** |
| **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** | **8,5** |
| **Tekstuele samenhang** | Het literatuurverslag is tekstueel samenhangend en goed tekstueel geïntegreerd. | **2** | **8,5** |
| **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** | **7,5**  **9** |

Beantwoord ook de vragen op de volgende bladzijde.

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

De inleiding is volgens mij erg sterk. Daar heb ik veel tijd in gestopt.

**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 vond ik het goed verbeteren van de tekst waar commentaar op geleverd was. Door me hier op te storten is het hopelijk goed verbeterd.