

Angst, Verlust einer nahe stehenden Person durch Trennung oder Tod, finanzielle Schwierigkeiten oder Ärger am Arbeitsplatz stellen für viele Menschen massive psychische Belastungen dar. Sie können bei entsprechender Veranlagung zu Niedergeschlagenheit, dem Gefühl der Hilflosigkeit, Störungen des Fortpflanzungs- und des Immunsystems, zu Herz-Kreislauf-Problemen bis hin zu psychischen Erkrankungen wie Depressionen führen. Bei diesen Vorgängen kommt dem Gehirn eine Schlüsselfunktion zu. Hier werden die aus der Umwelt ein- treffenden Informationen gesammelt, verarbeitet und in Reaktionen umgesetzt, welche sich im neuroendokrinen System und im Verhalten manifestieren. Störungen des zentralnervösen Neurotransmitterstoffwechsels sind kennzeichnend bei der Entstehung und Entwicklung (Pathogenese) psychischer Erkrankungen und unterstreichen die zentrale Rolle des Gehirns bei der Reaktion des Organismus auf Stressoren.

Psycho-Stress macht das Gehirn krank

Tierexperimentelle Untersuchungen decken neue Wirkmechanismen von Antidepressiva auf

Eberhard Fuchs, Gabriele Flügge

In den vergangenen Jahren stieg die Zahl depressiver Erkrankungen in Industriegesellschaften stetig an und damit auch eine sozioökonomische Belastung. Etwa zehn Prozent der Bevölkerung erleiden einmal oder mehrmals im Leben eine depressive Erkrankung. Daher ist die Verbesserung der medizinischen Versorgung depressiver Patienten eine äußerst relevante gesundheitspolitische Aufgabe. Die Entwicklung neuer Ansätze zur medikamentösen Behandlung von Depressionen war bisher erfolglos, und trotz intensivster Bemühungen konnte die Pathophysiologie dieser Erkrankungen nicht vollständig aufgeklärt werden. Auch war bisher unklar, wie die gängigen und erfolgreich eingesetzten Antidepressiva ihre positive Wirkung entfalten und damit zur Linderung depressiver Symptomatik führen. Um die durch belastende Situationen ausgelösten Vorgänge im Zentralnervensystem auf zellulärer und molekularer Ebene besser zu verstehen und neue Behandlungsstrategien zu entwickeln, sind Untersuchungen an aussagekräftigen Tiermodellen

notwendig. Eines dieser Tiermodelle, in dem Stress von einer starken psychologischen Komponente begleitet wird, ist das Tupaia-Stressmodell.

Tupaia als Modell für chronischen psychosozialen Stress

Tupaia gehören zur zoologischen Familie der Tupaiidae. Dieser Name leitet sich von dem Wort »Tupai« ab, womit im malaiischen Raum, der Heimat der Tiere, alle in ihrem äußeren Erscheinungsbild wie Hörnchen (Englisch: *shrew*) aussehenden Tiere bezeichnet werden (Abb.1). Die englische Bezeichnung *tree shrew* und der deutsche Name *Spitzhörnchen* sind irreführend, denn die Tiere sind entwicklungsbiologisch nicht mit der Gruppe der Hörnchen verwandt. Anfang des letzten Jahrhunderts zog der englische Forscher Wilfred LeGros-Clark aus seinen anatomischen Studien die Schlussfolgerung, dass Tupaia als primitive Urahnen der Primaten zu betrachten sind. Später mehrten sich jedoch Befunde, die dazu führten, dass man heute nur noch von einer entfernten Verwand-

schaft mit den Primaten spricht. Taxonomisch werden Tupaia nun als »ursprüngliche, plazentale Säugetiere« in einer eigenen Ordnung Scandentia zusammengefasst (Thenius, 1988).

Die tagaktiven Tiere sind in den tropischen Regen- und Bergwäldern, aber auch in der Nähe menschlicher Siedlungen Süd- und Südostasiens weit verbreitet. Wie Freilandstudien zeigten, bewohnen männliche und weibliche Tiere ineinander übergehende Territorien, in denen sie in lockerer Paarbeziehung leben. Die Männchen verteidigen diese Reviere heftig gegen eindringende Artgenossen. Für unsere Untersuchungen machen wir uns dieses ausgeprägte Territorialverhalten zunutze, wobei unter kontrollierten Laborbedingungen soziale Konfliktsituationen ausgelöst werden, die von einer starken psychologischen Komponente begleitet sind. Setzt man ein Männchen in den Käfig eines Artgenossen, wird der Eindringling innerhalb kurzer Zeit angegriffen und unterworfen. Werden dann beide Tiere durch ein Gitter voneinander getrennt, so dass das unterlegene Tier den überlegenen Artgenossen zwar immer noch sieht, aber nicht mehr attackiert werden kann, sind beim Verlierer typische Stress-Symptome zu beobachten. Trennt man die Tiere jedoch nach der Auseinandersetzung mit einer undurchsichtigen Wand, so treten beim Verlierer keinerlei Stressreaktionen auf. Dies deutet darauf hin, dass die optische Anwesenheit des dominanten Tieres als entscheidender Stressor wirkt. Man kann die Tie-



Foto: Alexander Golant



Abb. 1
Spitzhörnchen (*Tupaia belangeri*). Das Deutsche Primaten Zentrum in Göttingen pflegt eine Kolonie von *Tupaia belangeri* mit etwa 160 Tieren – eine der größten und wichtigsten Kolonien weltweit.
Foto: Frauke Ohl

re über mehrere Tage bis zu Wochen in der Versuchssituation halten und das Trenngitter täglich für eine kurze Zeit öffnen. Dadurch entsteht für das unterlegene Tier eine Situation der Unvorhersehbarkeit und Unkontrollierbarkeit – beides Faktoren, die auch beim Menschen als starke psychische Belastung empfunden werden, daher auch der Terminus *chronischer psychosozialer Stress*. Als Folge der psychosozialen Belastung entwickelt sich bei *Tupaia* ein *depressives* Syndrom mit Gewichtsverlust, Schlafstörungen, verminderter Motorik und Apathie (Fuchs & Flügge, 2002).

Chronische psychosoziale Belastung führt zu strukturellen Veränderungen im Gehirn

Die Auswirkungen akuter Belastungen auf zentralnervöse Prozesse wurden in der Vergangenheit intensiv untersucht. Dagegen wissen wir nur wenig über die zentralnervösen Anpassungsvorgänge, die bei *chronischer* psy-

chischer Belastung auftreten. Bekannt ist, dass durch psychische Belastungen verschiedene Regulationssysteme im Gehirn aktiviert werden, wobei dem Hypothalamus - Hypophysen - Nebennierenrinden-System (HHN-System) mit den Glucocorticoidhormonen Cortisol und Corticosteron eine zentrale Rolle zukommt (McEwen, 2002). Erhöhte Konzentrationen der Glucocorticoidhormone im Blut gelten als Indikator für Belastung. Nach unserem heutigen Wissensstand sind Cortisol (zum Beispiel bei Mensch und *Tupaia*) beziehungsweise Corticosteron (zum Beispiel bei Ratten) mit verantwortlich für erfolgreiche oder nicht-erfolgreiche Anpassungsprozesse im Gehirn als Reaktion auf Stress. Damit spielen diese Hormone eine scheinbar paradoxe Rolle, da sie für den Stoffwechsel der Zellen des Organismus unerlässlich sind, andererseits bei chronisch erhöhten Konzentrationen im Blut negative Auswirkung auf

Neurone im Gehirn haben können und unter anderem eine Schwächung des Immunsystems bewirken.

Die fettlöslichen (lipophilen) Glucocorticoide können leicht die Blut-Hirn-Schranke passieren und beeinflussen die Expression zahlreicher Gene, indem sie als so genannte Transkriptionsfaktoren fungieren (*genomische Wirkung*). Darüber hinaus verursachen sie »Membraneffekte«, das heißt sie beeinflussen (modulieren) die elektrische Aktivität von Neuronen. Von allen Regionen des Gehirns hat die Hippocampus-Formation die höchste Dichte von Rezeptoren für Cortisol/Corticosteron. Dieser Teil des Gehirns spielt eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisvorgängen und bei räumlicher Orientierung. Er wird entwicklungsbiologisch dem limbischen System zugeordnet und ist damit auch wichtig für die Integration emotionaler Prozesse.

Glucocorticoide modulieren nicht nur die elektrische Aktivität von Neuronen, sondern sind auch mitverantwortlich für morphologische Veränderungen in Neuronenverbänden. Schon Anfang der 1950er Jahre gab es Befunde, wonach ein chronischer Überschuss von Cortisol die Gestalt (Morphologie) von Neuronen modifiziert. Diese Ergebnisse gerieten für einige Jahre in Vergessenheit und erlangten erst Anfang der 1980er Jahre durch die Arbeiten amerikanischer Forschergruppen neue Aktualität. Ratten wurden über mehrere Wochen mit Corticosteron behandelt oder über drei Wochen täglich für mehrere Stunden in einer Röhre immobilisiert. In beiden Experimenten wurde eine deutliche Abnahme der dendritischen Verzweigungen von Pyramidenneuronen in der Hippocampus-Formation beobachtet (McEwen, 2002). Unklar war aber, ob auch *psychischer Stress* zu solchen Veränderungen führt. Unsere For-

schungsarbeiten haben an Tupaia gezeigt, dass chronische psychosoziale Belastung einen Rückgang der Dendriten von Pyramidenneuronen in der Hippocampus-Subregion CA3 bewirkt (Abb. 2; Magariños et al., 1996). Auch in den Zellkernen der Pyramidenneurone waren strukturelle Veränderungen zu beobachten. Diese Veränderungen traten ausschließlich bei psychosozial gestressten Tieren auf, während Dominante nicht betroffen waren. Neuere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die lang andauernde soziale Belastung in den Zellkernen der Hippocampus-Neurone zu vermehrter Bildung von Heterochromatin führt, einer stark kondensierten Form des Chromatins, in der wenig Transkription stattfindet, also viele Gene »abgeschaltet« sind.

Nach einem alten Dogma der Neurobiologie gibt es im Zentralnervensystem erwachsener Säugetiere einschließlich des Menschen keine Neubildung von Ner-

venzellen (Neurogenese). Diese Vorstellung hatte lange Zeit einen starken Einfluss auf die Interpretation neurowissenschaftlicher Daten und bewirkte unter anderem, dass viele neurodegenerative Krankheiten für nicht therapierbar gehalten wurden. Anfang der 1960er Jahre erschien jedoch eine Veröffentlichung, in der die Frage gestellt wurde, ob nicht doch auch im Gehirn erwachsener Säugetiere Neurogenese stattfindet (Altman, 1962). Mit dieser Forschungsarbeit wurde eine Entwicklung angestoßen, die unser Wissen über strukturelle Plastizität des ausdifferenzierten Zentralnervensystems grundlegend verändert hat. Inzwischen ist Neurogenese bei Vertretern verschiedener Gruppen von Wirbeltieren einschließlich nicht-humener Primaten und des Menschen nachgewiesen worden.

Eine Region im adulten, ausdifferenzierten Gehirn, in denen ständig Neurone neu gebildet werden, ist die subgranuläre Zo-

ne des Gyrus dentatus, einem Teil der Hippocampus-Formation. Wie wir heute wissen, kontrolliert eine große Palette von Faktoren die Neurogeneserate beziehungsweise die Lebensdauer von Neuronen im Gyrus dentatus. Als neurochemische Stimulatoren beziehungsweise Inhibitoren der Neurogenese wurden Neurotransmitter, Wachstumsfaktoren und Hormone identifiziert, wobei hohe Konzentrationen an Glucocorticoiden die Neurogenese hemmen (Fuchs & Gould, 2000). Daher war es nahe liegend, die Neubildungsrate von Nervenzellen im Gyrus dentatus von psychosozial belasteten Tupaia zu untersuchen, bei denen der Glucocorticoidspiegel konstant erhöht ist. Chronische psychosoziale Belastung führt bei sozial unterlegenen Tupaia zu einer deutlichen Abnahme der Neubildung von Nervenzellen in diesem Hirngebiet (Abb. 2; Gould et al., 1997). Damit war – neben der Abnahme der dendritischen Ver-

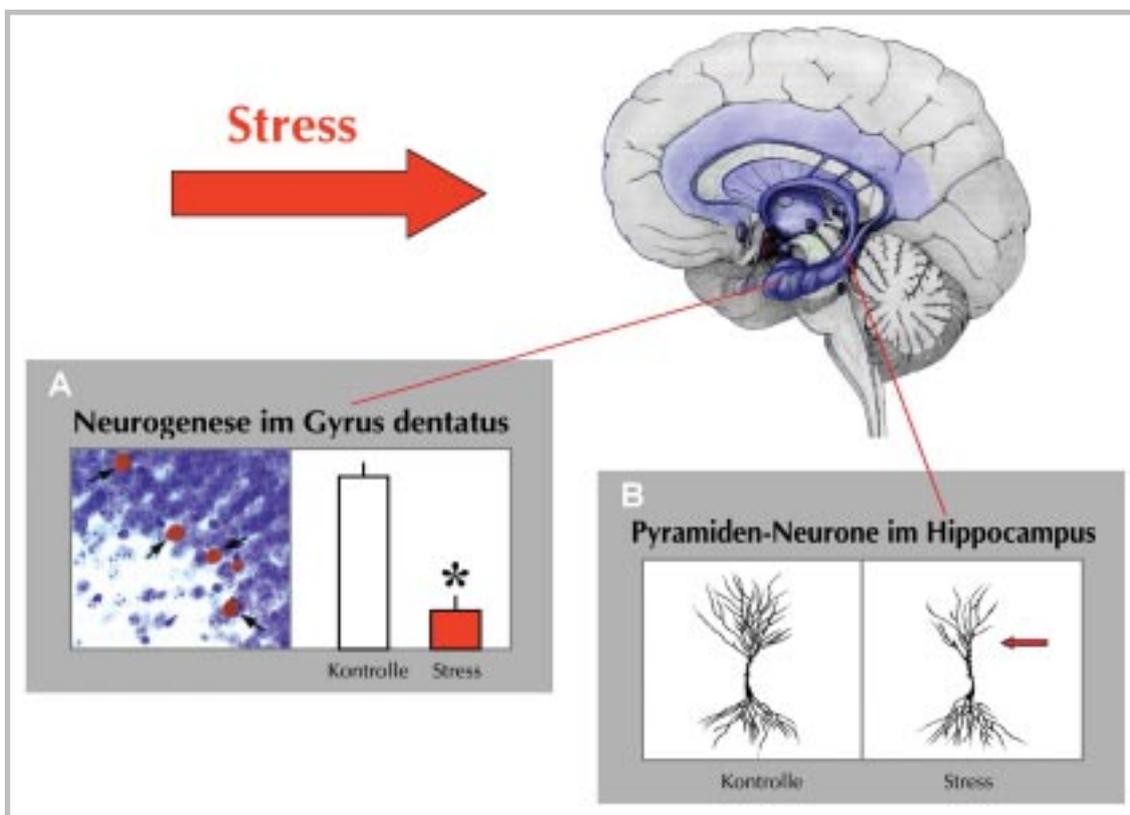


Abb. 2 Stress verändert Neurone im Gehirn. A: Im Gyrus dentatus, einem Teil der Hippocampus-Formation, die für Lernen und Gedächtnis wichtig ist, nimmt unter Stress die Zahl der neu gebildeten Neurone ab (durch Pfeile gekennzeichnete rote Flecken im linken Teil des Bildes). B: Pyramiden-Neurone im Hippocampus haben stark verzweigte Dendriten. Unter Stress nimmt die Zahl der Verzweigungen sowie die Länge der Dendriten ab. Da auf den Dendriten die Kontaktstellen zu anderen Neuronen lokalisiert sind (Synapsen), beeinflussen die Veränderungen den Informationsfluss zwischen den Neuronen. Abbildung: Eberhard Fuchs, Gabriele Flügge

zweigungen von Pyramidenneuronen – mit einem zweiten Parameter nachgewiesen, dass psychosozialer Stress morphologische Veränderungen von Neuronen in einem Hirngebiet hervorruft, welches unter anderem eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisvorgängen spielt.

Insgesamt unterstützen diese Befunde neuere Vorstellungen über die Entstehung depressiver Erkrankungen. Nach diesem Konzept laufen am Anfang der Entwicklung einer Depression im Gehirn Prozesse ab, die eine Form *emotionalen Lernens* darstellen und die, wie andere Lernprozesse auch, auf neuronaler Plastizität basieren. Erst im späteren Verlauf kommt es dann zu den leider immer noch unbekanntem zentralnervösen Vorgängen, die das Krankheitsbild bedingen.

Antidepressiva als Stimulatoren neuroplastischer Prozesse

Neue Theorien zur Pathophysiologie depressiver Erkrankungen gehen von einer verminderten Neuroplastizität der Gehirne von Depressiven aus. Der Nachweis der Wiederherstellung plastischer Eigenschaften durch Antidepressiva wäre ein wichtiger Schritt zum Verständnis der Erkrankung und der Entwicklung neuer Behandlungsstrategien.

Ob der Begriff »depressiv« für sozial belastete Tupaia zutreffend ist oder nur einen subjektiven Eindruck aus anthropozentrischer Sicht bezeichnet, war zunächst unklar. Daher behandelten wir

Graduiertenkolleg 289: Perspektiven der Primatologie – Integration genetischer, neurobiologischer und ethologischer Forschungsansätze

(red.) Naturwissenschaftliche und medizinische Forschung über und mit Primaten hat in Göttingen eine lange Tradition. Das seit 1997 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderte Graduiertenkolleg 289: »Perspektiven der Primatologie – Integration genetischer, neurobiologischer und ethologischer Forschungsansätze« nutzt die an der Universität Göttingen und dem Deutschen Primatenzentrum vorhandene wissenschaftliche Kompetenz, um in einem multidisziplinären Ansatz aktuelle Fragestellungen auf den Gebieten Neurobiologie, Genetik und Ethologie (Verhaltensforschung) zu bearbeiten. Das Studienprogramm legt besonderen Wert auf die Zusammenarbeit: Neben der methodischen Kooperation ist der Wissenstransfer zur Entwicklung von interdisziplinären Forschungsstrategien von zentraler Bedeutung. Zurzeit gehören dem Graduiertenkolleg zehn Stipendiaten an, die im Rahmen von Forschungsprojekten ihre Promotion vorbereiten.

Die Forschung mit Primaten bietet die Möglichkeit, Wissen zu stammesgeschichtlichen, verhaltensbiologischen und physiologischen Aspekten des Menschen zu gewinnen. Darüber hinaus haben die Untersuchungen eine herausragende Bedeutung für die biomedizinische Forschung mit der Zielsetzung, Erkrankungen des Menschen zu verstehen und Therapiekonzepte zu fördern. Außerdem werden im Graduiertenkolleg Fragen der Züchtung und Haltung von Primaten für Experimentierbedingungen bearbeitet. Dazu werden Methoden der Genetik, der Ethologie und der Neurobiologie herangezogen. Ihre Erprobung bildet zusammen mit der Fortpflanzungsbiologie einen Schwerpunkt des Kollegs. Sprecher des Graduiertenkollegs ist Prof. Dr. Gerhard Hunsmann (Deutsches Primatenzentrum).

während eines Stressexperiments die unterlegenen Tiere mit dem Antidepressivum Clomipramin. Um eine möglichst ähnliche Situation wie bei Patienten zu erreichen, erhielten die Tiere die Verbindung über mehrere Wochen

täglich oral verabreicht. Unter der Behandlung mit dem Antidepressivum normalisierte sich das Verhalten der gestressten Tupaia innerhalb von zwei bis drei Wochen fast vollständig; gleiches galt für die Konzentration des



»Stress-Hormons« Cortisol. Ein weiterer interessanter Befund war, dass bei den behandelten Tieren die Wirkung des Antidepressivums nicht sofort, sondern mit einer gewissen Verzögerung eintrat und zeitlich ähnlich verlief wie bei Patienten. Zudem wissen wir auch, dass bei Tupaia der Stoffwechsel von Antidepressiva demjenigen des Menschen vergleichbar ist. Aufgrund dieser Befunde und der Tatsache, dass die Symptome chronisch psychosozial belasteter Tupaia denjenigen depressiver Patienten ähneln und die Behandlung der Tiere mit Antidepressiva zu einer deutlichen Verbesserung des Allgemeinzustands führt, stellen Tu-

al., 2002). Diese Arbeiten geben grundlegende Einblicke in die Wirkungsweise von Antidepressiva und weisen darauf hin, dass verschiedene Antidepressiva möglicherweise zu einem ähnlichen, wenn nicht gar identischen Endergebnis führen, obwohl sie unterschiedliche neurochemische Prozesse anstoßen.

Zusammenfassung

Sozialer Stress kann zu zentralnervösen Erkrankungen wie Depressionen führen. In den letzten Jahren haben wir in einem Tiermodell nachweisen können, dass chronischer psychosozialer Stress zu zentralnervösen und neuroendokrinen Prozessen führt, wie sie

Dendriten der Pyramidenneuro-ne im Hippocampus und eine verminderte Neurogeneserate. Es wird vermutet, dass solche neurostrukturellen Veränderungen zum Krankheitsbild von Depressionen beitragen und dass Antidepressiva ihnen entgegen wirken. Um diese Annahmen zu überprüfen, haben wir psychosozial belastete Tupaia mit verschiedenen Antidepressiva behandelt. Es zeigte sich, dass die Medikation den Stoffwechsel (Metabolismus) im Gehirn, die Neubildung (Neurogenese) von Nervenzellen im Gyrus dentatus und das Volumen der Hippocampusformation normalisierte. Unsere Befunde unterstützen neuere Theorien, die besa-



paia ein valides Modell für Untersuchungen der neurobiologischen Grundlagen depressiver Erkrankungen dar (Fuchs & Flügge, 2002).

In einer Reihe von Untersuchungen mit verschiedenen Arten von Antidepressiva konnten wir nachweisen, dass die Verbindungen ausschließlich bei psychosozial belasteten Tieren die stressinduzierte Abnahme der Neurogeneserate im Gyrus dentatus kompensieren und damit die eingeschränkte Plastizität in einem wichtigen Teil des Gehirns wieder herstellen können. Doch nicht nur die Neubildung der Nervenzellen, sondern auch das Volumen des Hippocampus und der Hirnstoffwechsel normalisierten sich in Folge der Behandlung (Czéh et al, 2000; van der Hart et

ähnlich auch bei depressiven Patienten auftreten. Im Folgenden werden die Ergebnisse unserer Arbeiten an dem Tupaia-Modell zusammengefasst. Während mehrwöchiger Perioden mit täglichem psychosozialen Stress zeigen männliche Tupaia ein depressives Syndrom mit Hyperaktivität, Schlafstörungen und reduzierter motorischer Aktivität. Die Tatsache, dass einige dieser Symptome durch die Behandlung mit Antidepressiva verbessert werden konnten, bestätigt die Gültigkeit des experimentellen Paradigmas als Modell für depressive Erkrankungen. In den Gehirnen der psychosozial belasteten Tiere haben wir verschiedene strukturelle Veränderungen beobachtet, beispielsweise einen Rückgang der Zahl der Verzweigungen von

gen, dass affektive Störungen durch mangelnde Überlebensfähigkeit von Neuronen und eingeschränkte »neuronal Plastizität« (ständige Weiterentwicklung und Stärkung neuraler Verschaltungen) verursacht werden und dass die therapeutische Wirkung von Antidepressiva auf der Wiederherstellung dieser Eigenschaften beruht.

Schlussbemerkung

Emotionale Störungen werden von zentralnervösen Veränderungen begleitet, die letztlich zu Erkrankungen des Gehirns und peripherer Organe führen können. Tierexperimentelle Untersuchungen können zum grundlegenden Verständnis solcher zentralnervösen Prozesse beitragen, da sie detaillierte Analysen von strukturel-

len bis hin zu molekularen Änderungen erlauben. Unsere Untersuchungen zeigen, dass man an Tupaia neurobiologische Mechanismen untersuchen kann, die der Entstehung depressiver Erkrankungen zugrunde liegen. Mit Hilfe dieses Tiermodells können wir die Kenntnisse über Pathomechanismen affektiver Störungen verbessern, neue Einblicke in verhaltenssteuernde neurochemische Prozesse gewinnen und unser Wissen über die Wirkungsweise von Antidepressiva erweitern. ◀

Literatur

Altman J.: Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*, 135: 1127-1128, 1962.

Czéh B., Michaelis T., Watanabe T., Frahm J., de Biurrun G., van Kampen M., Bartolomucci A., Fuchs E.: Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98:12796-12801, 2001.

Fuchs E., Flügge G.: Social stress in tree shrews: effects on physiology, brain function and behavior of subordinate individuals. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 73: 247-258, 2002.

Fuchs E., Gould E.: In vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *Europ. J. Neurosci.*, 12:2211-2214, 2000.

Gould E., McEwen B.S., Tanapat P., Galea L.A.M., Fuchs E.: Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J. Neurosci.*, 17: 2492-2498, 1997.

Magariños A.M., McEwen B.S., Flügge G., Fuchs E.: Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J. Neurosci.*, 15: 3534-3540, 1996.

McEwen B.: *The end of stress as we know it.* Joseph Henry Press, Washington, D.C., 2002.

Thenius E.: Spitzhörnchen. In: *Grzimeks Enzyklopädie Säugetiere*, Kindler Verlag, München, 1988.

van der Hart M.G.C., Czéh B., de Biurrun G., Michaelis T., Watanabe T., Natt O., Frahm J., Fuchs E.: Substance P receptor antagonist and clomipramine prevent stress-induced alterations in cerebral metabolites, cytochrome c, and hippocampal volume. *Mol. Psychiat.*, 7: 933-941, 2002.



Prof. Dr. Eberhard Fuchs, Jahrgang 1947, studierte Biologie und Chemie in München. Nach seiner Promotion in München 1977 wechselte er an den Lehrstuhl für Tierphysiologie an der neugegründeten Universität Bayreuth. 1982 kam er an das Deutsche Primatenzentrum in Göttingen. Dort leitet er das Labor für Klinische Neurobiologie und ist seit April Professor für Neurobiologie am Zentrum Neurologische Medizin der Georg-August-Universität Göttingen. Prof. Fuchs wurde im Jahr 2002 mit dem Wissenschaftspreis des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft ausgezeichnet.



Privatdozentin Dr. Gabriele Flügge, Jahrgang 1950, studierte Biologie in Tübingen und Köln. Nach ihrer Promotion in München arbeitete sie in Göttingen zunächst am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, 1983 wechselte sie an das Deutsche Primatenzentrum. Im Jahr 2002 habilitierte sie sich im Fachbereich Humanmedizin der Georg-August-Universität Göttingen.

Social stress is known to be involved in the etiology of central nervous disorders such as depression. In recent years, an animal model has been validated that uses chronic psychosocial stress to induce central nervous and neuroendocrine changes that might be similar to those occurring in the course of a depressive disorder. This article summarizes observations made in the tree shrew chronic psychosocial stress model. During periods of daily social conflict, male tree shrews develop symptoms that are similar to those observed in depressed patients, e.g. persistent hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, disturbances in sleeping patterns and reduced motor activity. Some of these parameters can be re-normalized by antidepressants which supports the view that the tree shrew psychosocial stress paradigm is a valid model for depressive diseases.

We observed structural changes in the brains of socially stres-

sed animals, such as retraction of the dendrites of hippocampal pyramidal neurons and reduced neurogenesis. Such changes probably contribute to the pathophysiology of depression, and reversing them may be a mechanism by which antidepressants achieve their therapeutic action. Therefore, we investigated the effects of different antidepressant drugs in the tree shrew chronic psychosocial stress model. The effects of stress were prevented by simultaneous administration of antidepressants yielding normal brain metabolite levels, a normal proliferation rate of granule cells in the dentate gyrus and a normal volume of the hippocampal formation. These findings provide experimental evidence for recent theories that impairments of neuronal viability and neuroplasticity might be important causal factors of mood disorders suggesting antidepressants as potential stimulators for neural resilience.