

Psychosozialer Stress verändert das Gehirn

Eberhard Fuchs und Gabriele Flügge

Zusammenfassung

Psychosozialer Stress kann zu zentralnervösen Erkrankungen wie Depressionen führen. Zum Verständnis von Prozessen, die während der Entwicklung einer depressiven Erkrankung im Gehirn ablaufen, können tierexperimentelle Untersuchungen beitragen, da sie detaillierte neurostrukturelle und molekulare Analysen erlauben. Unsere Untersuchungen zeigen, dass man an Tupaia neurobiologische Mechanismen untersuchen kann, die möglicherweise bei depressiven Erkrankungen auftreten. Während mehrwöchiger Perioden mit täglichem psychosozialen Stress entwickeln männliche Tupaia ein depressives Syndrom mit Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse, Gewichtsverlust, Schlafstörungen und reduzierter motorischer Aktivität. In den Gehirnen der psychosozial belasteten Tiere haben wir verschiedene molekulare und strukturelle Veränderungen beobachtet, beispielsweise eine Hochregulation von α_2 -Adrenozeptoren, einen Rückgang der Zahl der Verzweigungen von Dendriten der Pyramidenneurone im Hippocampus, eine verminderte Neurogenese rate und eine Reduktion des Volumens der Hippocampusformation. Es wird vermutet, dass diese 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 Antidepressiva die Konzentrationen bestimmter Metaboliten im Gehirn, die Neubildung von Nervenzellen im Gyrus dentatus und das Volumen der Hippocampusformation normalisieren. Unsere Befunde unterstützen neuere Theorien, nach denen affektive Störungen mit eingeschränkter neuronaler Plastizität zusammenhängen. Der Nachweis der Wiederherstellung plastischer Eigenschaften durch Antidepressiva ist ein wichtiger Schritt zum Verständnis der Erkrankung.

Abstract

Psychosocial stress leaves traces in the brain.

Psychosocial stress is known to be involved in the etiology of central nervous disorders such as depression. In recent years we have validated an animal model that uses chronic psychosocial stress to induce central nervous and neuroendocrine changes similar to those occurring in the course of a depressive disorder in humans. During periods of daily social conflict, male tree shrews (*Tupaia belangeri*) develop symptoms that are similar to those observed in depressed patients, e.g. persistent hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, weight loss, 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 disorders. We observed molecular and structural changes in the brains of socially stressed animals, such as upregulation of α_2 -adrenoceptors after a prolonged chronic stress period, a retraction of apical dendrites of hippocampal pyramidal neurons, reduced neurogenesis and a decrease in hippocampal volume. Such changes probably contribute to the pathophysiology of depression, and the antidepressant induced processes that reverse these changes may be those that result in the beneficial therapeutic actions of the drugs. Therefore, we investigated the effects of different antidepressant drugs in the tree shrew chronic psychosocial stress model. The stress-induced changes were prevented by simultaneous administration of antidepressants yielding normalization in levels of certain brain metabolites, in proliferation rate of granule cells in the dentate gyrus and in volume of the hippocampal formation. These findings provide experimental evidence for recent theories that impairments of neuronal viability and neuroplasticity might contribute to mood disorders and that antidepressants are potential stimulators for neural resilience.

Key words: Tree shrew, depression, neuronal remodelling, α_2 -adrenoceptors

Einleitung

Traumatische Erlebnisse, Verlust einer nahestehenden Person, fortdauernder Ärger am Arbeitsplatz oder finanzielle Probleme sind für viele Menschen starke psychische Belastungen, die heute allgemein als „Stress“ bezeichnet werden. Epidemiologische Studien der letzten Jahre wiesen auf eine kausale Beziehung zwischen solchen belastenden Lebensereignissen und dem Auftreten depressiver Erkrankungen hin (Paykel 2001). Obwohl die Zahlen zwischen den verschiedenen Untersuchungen variieren, kann man davon ausgehen, dass ungefähr jeder Zehnte einmal oder mehrmals im Leben eine depressive Erkrankung erleidet (Judd 1995). Trotz intensivster Bemühungen konnte die Pathophysiologie depressiver Erkrankungen bisher jedoch nicht vollständig aufgeklärt werden. Auch ist nicht ganz klar, 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 darüber möglicherweise neue Behandlungsstrategien zu entwickeln, sind Untersuchungen an aussagekräftigen Tiermodellen notwendig, in denen weitgehend natürliche, der Situation beim Menschen entsprechende Stress-Paradigmen verwendet werden. Eins dieser Tiermodelle, in dem Stress von einer starken psychologischen Komponente begleitet wird, ist das Tupaia-Modell. Der vorliegende Artikel fasst strukturelle und molekulare Veränderungen zusammen, die durch psychosozialen Stress im Gehirn von Tupaia induziert werden. Darüber hinaus zeigen wir, wie tierexperimentelle Untersuchungen zum Verständnis der Pathomechanismen depressiver Erkrankungen beitragen und helfen können, unser Wissen über die Wirkungsweise von Antidepressiva zu erweitern.

Tupaia als Modell für psychosozialen Stress

Tupaia gehören zur zoologischen Familie der Tupaiidae (Abbildung 1). Die englische Bezeichnung *tree shrew* und der deutsche Name *Spitzhörnchen* sind irreführend, denn die Tiere sind entwicklungsbiologisch nicht mit der Gruppe der Hörnchen (*Sciuridae*) verwandt. Aufgrund anatomischer Studien wurden Tupaia zunächst als primitive Urahnen der Primaten betrachtet. Später mehrten sich jedoch Befunde über nicht primatenspezifische



Merkmale, so dass man heute nur noch von einer sehr entfernten Verwandtschaft mit den Primaten spricht. Taxonomisch werden Tupaia nun als „ursprüngliche, plazentale Säugetiere“ in der Ordnung *Scandentia* zusammengefasst (Thenius 1988).

Die tagaktiven Tupaia sind in Süd- und Südostasien 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 ihr ausgeprägtes Territorialver-

halten zunutze, indem unter kontrollierten Laborbedingungen soziale Konfliktsituationen ausgelöst werden, die eine starke psychologische Komponente haben. 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 Männchen den überlegenen Artgenossen zwar immer noch sieht, aber nicht mehr attackiert werden kann, sind beim Verlierer typische Stresssymptome zu beobachten. Trennt man die Tiere jedoch nach der Auseinandersetzung mit einer undurchsichtigen Wand, so treten beim Verlierer keinerlei Stressreaktionen auf. Dies deutet daraufhin, dass die optische Anwesenheit des dominanten Tieres als entscheidender Stressfaktor wirkt. Man kann die Tiere 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 *psychosozialer*

Stress (Raab 1971). Als Folge der psychosozialen Belastung entwickelt sich bei Tupaia ein *depressives Syndrom* mit chronisch erhöhter Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN) Achse, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, verminderter Motorik und Apathie (Fuchs und Flügge 2002). Diese stressinduzierten Veränderungen beim unterlegenen Tier werden nicht durch die physische Anstrengung in den Kämpfen verursacht, sondern sind das Ergebnis eines individuellen zentralnervösen Interpretationsprozesses, der primär auf der visuellen Präsenz des dominanten Artgenossen beruht.



Abb. 1: Spitzhörnchen (*Tupaia belangeri*). Das Deutsche Primatenzentrum in Göttingen unterhält eine Kolonie von *Tupaia belangeri*. Mit etwa 160 Tieren ist dies eine der größten Kolonien weltweit.

halten zunutze, indem unter kontrollierten Laborbedingungen soziale Konfliktsituationen ausgelöst werden, die eine starke psychologische Komponente haben. 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 Männchen den überlegenen Artgenossen zwar immer noch sieht, aber nicht mehr attackiert werden kann, sind beim Verlierer typische Stresssymptome zu beobachten. Trennt man die Tiere jedoch nach der Auseinandersetzung mit einer undurchsichtigen Wand, so treten beim Verlierer keinerlei Stressreaktionen auf. Dies deutet daraufhin, dass die optische Anwesenheit des dominanten Tieres als entscheidender Stressfaktor wirkt. Man kann die Tiere 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 *psychosozialer*

Psychosozialer Stress bewirkt eine Dysfunktion monoaminerger Systeme

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* psychosozialer Belastung auftreten.

Stress führt zur Aktivierung des noradrenergen Systems im Gehirn (Stanford 1995) mit der Folge, dass Nervenzellen in Hirnregionen mit noradrenerger Innervation erhöhten Mengen von Noradrenalin und seinen Metaboliten ausgesetzt sind. Noradrenalin vermittelt seine zelluläre Wirkung über adrenerge Rezeptoren, wobei α_2 -Adrenozeptoren eine hemmende, β -Adrenozeptoren aber eine stimulierende Wirkung auf die Aktivität des Neurons haben. Bei akutem Stress sind die Zielneurone nur vorübergehend, bei chronischem Stress aber anhaltend hohen Konzentrationen von Noradrenalin ausgesetzt. Hierauf reagieren die Neurone, indem sie die Zahl ihrer Rezeptoren reduzieren. Eine solche *receptor downregulation* kann auch *in vitro* bei starker Stimulation adrenerger Rezeptoren durch Agoni-

sten beobachtet werden (Flügge et al. 2004). Im Gehirn von Tupaia war nach drei Wochen unter psychosozialen Stress die Zahl der Bindungsstellen für den α_2 -Adrenozeptor-Liganden ^3H -Rauwolszin in Hirnregionen, welche emotionales Erleben (Amygdala, präfrontaler Kortex), Verhalten (periaqueduktus Grau) bzw. autonome Funktionen steuern (Hypothalamus, dorsomediale Medulla oblongata), reduziert (Flügge et al. 2004). Es stellte sich aber heraus, dass diese *downregulation* der α_2 -Adrenozeptoren in den verschiedenen Hirnregionen zu unterschiedlichen Zeiten nach Beginn der Stressexposition stattfindet und nicht anhält. Im präfrontalen Kortex nahm die Zahl der Rezeptorbindungsstellen um Tag 10 nach Stressbeginn ab, normalisierte sich dann aber wieder und stieg schließlich nach etwa vier Wochen an (Flügge et al. 2004). Im Locus coeruleus dagegen war die Zahl der Rezeptorbindungsstellen bereits zwei Tage nach Beginn der Stressexposition reduziert, normalisierte sich im Laufe einer vierwöchigen Stressperiode, um während einer darauffolgenden Erholungsphase ebenfalls anzusteigen (Flügge et al. 2003). Die Ursache für die *upregulation* der α_2 -Adrenozeptoren nach langen Stressperioden ist vermutlich eine geringe Konzentration an Noradrenalin, d.h. chronischer Stress führt letztlich zu einem Mangel an Noradrenalin im Gehirn (Abbildung 2). Insgesamt stützen die Befunde die „Noradrenalin-Defizit-Hypothese“, nach der depressive Erkrankungen mit einem Mangel an Noradrenalin im Gehirn zusammenhängen.

Ein charakteristisches Symptom bei Depressionen sind mangelnde Motivation und Lustlosigkeit (Anhedonie), die mit Defiziten im dopaminergen System in Verbindung gebracht werden. Daher sollten in einem Tiermodell für Depressionen auch Veränderungen im dopaminergen System festzustellen sein. Dies ist tatsächlich der Fall. Bei Tupaia war nach psychosozialen Stress von vier Wochen die Bindung des Liganden ^3H -WIN 35.428 für den Dopamintransporter im Striatum reduziert (Isovich et al. 2000) und die Zahl der D2-Rezeptor-Bindungsstellen im Hippocampus erhöht (Flügge et al. 2004). Beide Befunde sprechen für reduzierte Dopaminkonzentrationen.

Chronische psychosoziale Belastung führt zu strukturellen Veränderungen im Hippocampus

Nach Herman und Cullinan (1997) ist psychische Belastung ein prozessiver Stressor, der verschiedene limbische und kortikale

Systeme aktiviert. Auf der neuroendokrinen Ebene kommt dem HHN-System mit den Glucocorticoidhormonen Cortisol und Corticosteron als Effektoren eine zentrale Rolle zu (Holsboer 2001). Erhöhte Konzentrationen dieser Corticosteroide im Blut gelten als Indikator für die individuelle Belastung und finden sich auch bei vielen depressiven Patienten. Nach unserem heutigen Wissensstand sind Cortisol (z.B. bei Mensch und Tupaia) beziehungsweise Corticosteron (z.B. bei Ratten) mit verantwortlich für sowohl erfolgreiche als auch nicht erfolgreiche Anpassungsprozesse im Gehirn in Reaktion auf Stress. Damit spielen diese Hormone eine scheinbar paradoxe Rolle, da sie einerseits für den Stoffwechsel der Zellen des Organismus unerlässlich sind, andererseits bei chronisch erhöhten Konzentrationen im Blut negative Auswirkungen auf die Zellen im Gehirn haben können. Von allen Regionen des Gehirns hat die Hippocampus-Formation die höchste Dichte von Rezeptoren für Cortisol/ Corticosteron. Diese Hirnregion spielt nicht nur eine bedeutende Rolle bei Lern- und Gedächtnisvorgängen und bei der räumlichen Orientierung, sondern ist als Teil des limbischen Systems auch wichtig für die Integration emotionaler Prozesse.

Glucocorticoide passieren als lipophile Substanzen leicht die Blut-Hirn-Schranke und steuern in ihren Zielzellen die Expression zahlreicher Gene, indem sie als Transkriptionsfaktoren fungieren (*genomische Wirkung*). Darüber hinaus verursachen sie „Membraneffekte“, d.h. sie modulieren die elektrische Aktivität von Neuronen (Joëls 2001) und sind mitverantwortlich für morphologische Veränderungen in Neuronenverbänden (McEwen 1999). Schon vor etwas mehr als 50 Jahren gab es Befunde, wonach ein chronischer Überschuss von Cortisol die Morphologie von Neuronen modifiziert (Castor et al. 1951; aus der Mühlen und Ockenfels 1969). Diese Ergebnisse gerieten für einige Jahre in Vergessenheit, erlangten dann aber vor etwa 20 Jahren u.a. durch die Arbeiten von Bruce McEwen und Robert Sapolsky neue Aktualität. In den initialen Experimenten wurden Ratten über mehrere Wochen täglich mit Corticosteron behandelt bzw. über drei Wochen täglich für mehrere Stunden in einer Röhre immobilisiert. In beiden Experimenten wurde eine deutliche Abnahme der apikalen Dendriten von Pyramidenneuronen ausschließlich in der Hippocampus-Region CA3 beobachtet (McEwen 1999). Unklar blieb aber, ob auch *psychischer Stress* zu solchen Veränderungen führt. Unsere Arbeiten an Tupaia haben gezeigt, dass chronische psychosoziale Be-

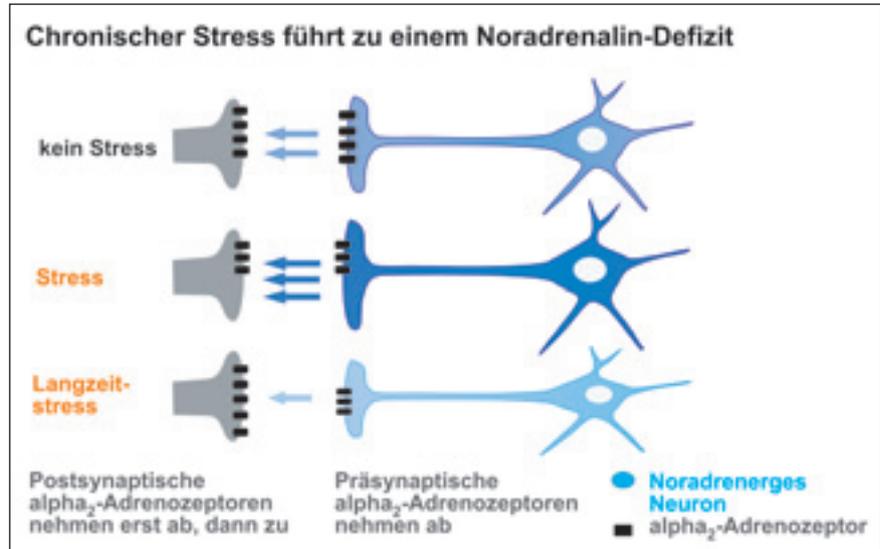


Abb. 2: Stress führt zu einer Aktivierung des noradrenergen Systems. Infolge des Anstiegs der Noradrenalin-Konzentration nimmt die Zahl der α_2 -Adrenozeptoren in den Projektionsgebieten der noradrenergen Neurone ab. Diese *receptor downregulation* erfolgt sowohl auf präsynaptischer Seite (also an den noradrenergen Terminalien) als auch auf postsynaptischer Seite (z.B. glutamaterge Neurone). Wegen der präsynaptischen *downregulation* ist die negative Rückkopplungshemmung der Noradrenalinausschüttung gestört; dies erklärt die persistierende Hyperaktivität noradrenerger Neurone während Stress. Nach Langzeitstress sind die Neurone nicht mehr in der Lage, „ausreichend“ Noradrenalin zu produzieren, so dass die Menge dieses Neurotransmitters sinkt. In der Folge werden die postsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren herauf reguliert. Erhöhte Zahlen dieser Rezeptoren sind sowohl im Gehirn von Tupaia (nach sechs oder mehr Wochen Stressexposition) als auch im Kortex von depressiven Patienten nachgewiesen worden (Flügge et al. 2003). Diese *upregulation* der α_2 -Adrenozeptoren unterstützt die „Noradrenalin-Defizit-Hypothese“, nach der depressive Erkrankungen durch einen Mangel an Noradrenalin im Gehirn verursacht werden.

lastung ebenfalls ein „Schrumpfen“ der apikalen Dendriten in der Region CA3 bewirkt (Abbildung 3; Magariños et al. 1996). Auch in den Zellkernen der Pyramidenneurone waren strukturelle Veränderungen zu beobachten (Fuchs und Flügge 2002). Diese Veränderungen traten nur bei psychosozial gestressten Tieren auf, während dominante Tiere nicht betroffen waren.

Nach traditioneller Vorstellung gibt es im Zentralnervensystem erwachsener höherer Wirbeltiere einschließlich des Menschen keine Neurogenese und keine Regeneration von Neuronen. Dieses Dogma der Neurobiologie gründete sich u.a. auf die Arbeiten des spanischen Neuroanatomen Santiago Ramón y Cajal, der in einem umfassenden Werk mit dem Titel „Degeneration and Regeneration of the Nervous System“ den Satz schrieb: „In adult centres the nervous paths are something fixed, ended, immutable. Everything may die, nothing may be regenerated“ (Cajal 1928). Vor etwa 40 Jahren erschien dann eine Veröffentlichung, in der an Nagetieren gezeigt wurde, dass auch im Gehirn erwachsener Säugetiere Neurogenese stattfindet (Altman 1962). Dieser Arbeit wurde

jedoch über viele Jahre keine besondere Bedeutung zugemessen, möglicherweise weil die verwendete Methode der Autoradiographie mit tritiiertem Thymidin auf zellulärer Ebene sehr aufwendig und störanfällig ist. Mit der Entwicklung von Antikörpern gegen das Thymidinanalogon 5-Bromo-2'-deoxyuridin (BrdU) zum Nachweis sich teilender Zellen wurde eine Entwicklung angestoßen, die unser Wissen über strukturelle Plastizität des ausdifferenzierten Zentralnervensystems grundlegend verändert hat. BrdU wird während der S-Phase sich teilender Zellen in die DNA eingebaut und kann in einsträngiger DNA immunocytochemisch nachgewiesen werden (Nowakowski et al. 1989).

In den vergangenen Jahren konnte Neurogenese im adulten, ausdifferenzierten Gehirn verschiedener Säugetierarten einschließlich nicht-humaner Primaten und des Menschen nachgewiesen werden. Eine Region in der ständig Neurone neu gebildet werden, ist die subgranuläre Zone im Gyrus dentatus, eines Teils der Hippocampus-Formation. Wie wir heute wissen, kontrolliert eine große Palette von Faktoren die Neurogenerationsrate beziehungsweise die Lebensdauer

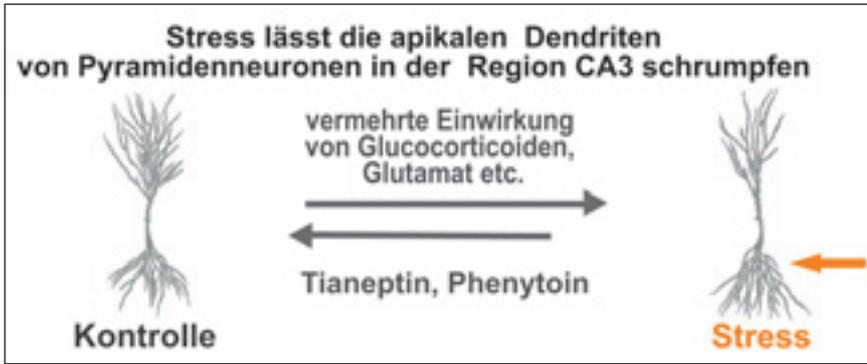


Abb. 3: Chronischer psychosozialer Stress führt zu einer „Schrumpfung“ der Dendriten von Pyramidenneuronen in der Region CA 3 des Hippocampus. Tupaia-Männchen wurden über vier Wochen psychosozialen Stress ausgesetzt. Die Morphologie von Neuronen im Hippocampus wurde durch Versilberung nach Golgi dargestellt (Magariños et al. 1996). Chronischer psychosozialer Stress reduzierte die Länge der apikalen Dendriten und die Zahl ihrer Verzweigungen (Pfeil). Die basalen Dendriten waren nicht verändert. Das Antidepressivum Tianeptin und das Antiepileptikum Phenytoin, welches die Wirkung exzitatorischer Aminosäuren hemmt, verhinderte die stressinduzierte Retraktion der apikalen Dendriten, was darauf hinweist, dass u.a. Glutamat bei der Dendritenretraktion eine Rolle spielt. Experimente an Ratten mit dem Steroidsynthese-Inhibitor Cyanoketon sprechen für einen Einfluss von Glucocorticoiden, deren Konzentration unter Stress erhöht ist (McEwen 1999).

von Neuronen im Gyrus dentatus. Als neurochemische Stimulatoren beziehungsweise Inhibitoren der Neurogenese wurden verschiedene Neurotransmitter, Wachstumsfaktoren und Hormone identifiziert, wobei hohe Konzentrationen an Glucocorticoiden die Neurogenese hemmen (Kuhn et al. 2001). Daher war es naheliegend, 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 (Abbildung 4; Czéh et al. 2001). Neurogenese ist also, neben der Abnahme der dendritischen Verzweigungen von Pyramidenneuronen, der zweite Parameter, mit dem nachgewiesen wurde, dass psychosozialer Stress Veränderungen in Neuronenverbänden in einem Hirngebiet hervorruft, welches eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisvorgängen spielt. Diese Befunde stützen 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. Bei entsprechender individueller Disposition bzw. unter chronischer Belastung kann es dann zu persistierenden Veränderungen kommen, denen das System nicht eigenständig entgegenwirken kann, sondern

die eine Therapie erfordern, z.B. mit Antidepressiva.

So unbestritten heute die Stress-induzierten morphologischen Veränderungen auf neuronaler Ebene sind, so kontrovers wird auch die Frage diskutiert, ob chronischer Stress zu einem Verlust von Pyramidenneuronen im Hippocampus führt. Eine Abnahme des Volumens dieser Hirnregion ist für depressive Patienten beschrieben (Sheline et al. 2003) und wurde von einigen Autoren als Ursache für verringerte kognitive Leistungen angesehen (Sapolsky 1996). Die Hypothese, dass chronischer Stress zum Absterben von Neuronen im Hippocampus führt, ist jedoch in letzter Zeit durch die Anwendung stereologischer Methoden bei der Bestimmung von Neuronenzahlen zunehmend in Frage gestellt worden (z.B. Sousa et al. 1998). Unsere Untersuchungen an Tupaia zeigten, dass nach vierwöchiger psychosozialer Belastung zwar das Hippocampusvolumen reduziert war (Czéh et al. 2001), die Zahl der Pyramidenneurone jedoch nicht abgenommen hatte (Keuker et al. 2001).

Antidepressiva als Stimulatoren neuroplastischer Prozesse

Neue Theorien zur Pathophysiologie depressiver Erkrankungen gehen von einer verminderten Neuroplastizität bei depressiven Patienten aus (D'Sa und Duman 2002). Der Nachweis der Wiederherstellung plastischer Eigenschaften durch Antidepressiva wäre ein

wichtiger Schritt in Richtung des Verständnisses der Erkrankung und für die 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 während eines Stress-experiments die unterlegenen Tiere mit dem trizyklischen Antidepressivum Clomipramin. Um eine möglichst ähnliche Situation wie bei Patienten zu erreichen, erhielten die Tiere nach einer Stressperiode von einer Woche Clomipramin über mehrere Wochen täglich oral verabreicht, wobei die tägliche Stressexposition fortgesetzt wurde. Unter dieser Behandlung normalisierte sich das Verhalten der belasteten Tupaia innerhalb von zwei bis drei Wochen fast vollständig; gleiches galt für die Konzentration des „Stresshormons“ Cortisol. Ein weiterer interessanter Befund war, dass die Wirkung des Antidepressivums nicht sofort, sondern mit einer gewissen Verzögerung eintrat, d.h. zeitlich ähnlich verlief wie bei Patienten. Zudem wissen wir, dass bei Tupaia der Stoffwechsel von Antidepressiva denjenigen des Menschen vergleichbar ist. Da die Symptome chronisch psychosozial belasteter Tupaia denen depressiver Patienten ähneln und die Behandlung der Tiere mit Antidepressiva zu einer deutlichen Verbesserung des Allgemeinzustands führt, stellen Tupaia ein valides Modell für Untersuchungen der neurobiologischen Grundlagen depressiver Erkrankungen dar (Fuchs und Flügge 2002; van Kampen et al. 2002).

In einer Reihe von Untersuchungen mit verschiedenen Antidepressiva (Tianeptin, Clomipramin, Substanz P-Rezeptor Antagonisten) konnten wir nachweisen, dass diese Verbindungen ausschließlich bei psychosozial belasteten Tieren die Abnahme der Neurogeneraterate im Gyrus dentatus kompensieren, d.h. die eingeschränkte Plastizität in einem wichtigen Teil des Gehirns wieder herstellen können. Bei unbelasteten Tieren hatte die Substanz keinen Effekt auf die Neurogeneraterate. Nicht nur die Neubildung der Nervenzellen sondern auch das Volumen des Hippocampus und die Konzentrationen einiger Metaboliten normalisierten sich in Folge der Behandlung (Czéh et al. 2000; van der Hart et al. 2002). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass verschiedene Klassen von Antidepressiva möglicherweise zu einem ähnlichen, wenn nicht gar identischen Endergebnis führen, obwohl sie ihre zellulären Effekte über unterschiedliche molekulare Faktoren vermitteln (z.B. Transportermoleküle, Rezeptoren).

Stress, Antidepressiva und Genregulation

In einer früheren Studie stellten wir fest, dass lang andauernde psychosoziale Belastung in den Zellkernen der Pyramidenneurone im Hippocampus zu vermehrter Bildung von Heterochromatin führt, einer stark kondensierten Form des Chromatins, in der wenig Transkription stattfindet, also viele Gene „abgeschaltet“ sind (Fuchs und Flügge

Schlussbemerkungen

Ziel der biologischen Stressforschung ist, die grundlegenden Mechanismen belastungsinduzierter emotionaler Reaktionen und ihre Auswirkungen auf Gehirn und Verhalten aufzuklären. Im Gegensatz zu den Untersuchungen an Menschen erlauben tiereperimentelle Studien eine genaue Kontrolle potentieller Störvariablen. Unsere Untersuchungen zeigen, dass an Tupaia zentralnervöse Mecha-

Magariños, A.M., McEwen, B.S., Flügge, G. und Fuchs, E. (1996) Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J. Neurosci.* 16:3534-3540.

McEwen, B.S. (1999) Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 22:105-122.

Eine ausführliche Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagungen

Den derzeitigen und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe sei an dieser Stelle gedankt. Viele der Arbeiten sind nur durch Kooperationen mit einer Reihe in- und ausländischer Kollegen möglich geworden. Unsere Arbeiten wurden gefördert von der DFG, dem DAAD, dem Institut Recherche International Servier und den Merck, Sharp and Dohme Research Laboratories.

Kurzbiographien

Prof. Dr. Eberhard Fuchs: studierte Biologie und Chemie in München. Nach seiner Promotion bei Prof. H. Autrum in München wechselte er zu Prof. D. von Holst an den Lehrstuhl Tierphysiologie, Universität Bayreuth. 1982 kam er an das Deutsche Primatenzentrum in Göttingen. Dort leitet er das Labor für Klinische Neurobiologie und ist seit April 2003 Professor für Neurobiologie am Zentrum Neurologische Medizin, Bereich Humanmedizin der Georg-August-Universität Göttingen. Im Jahr 2002 wurde er mit dem Wissenschaftspreis des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft ausgezeichnet.

PD Dr. Gabriele Flügge: studierte Biologie in Tübingen und Köln. Nach ihrer Promotion bei Prof. H. G. Zachau arbeitete sie in Göttingen zunächst am Max Planck Institut für biophysikalische Chemie und wechselte dann an das Deutsche Primatenzentrum (Labor für Klinische Neurobiologie). Im Jahr 2002 habilitierte sie sich im Fachbereich Humanmedizin der Georg-August-Universität Göttingen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Eberhard Fuchs
PD Dr. Gabriele Flügge
Labor für Klinische Neurobiologie
Deutsches Primatenzentrum
Kellnerweg 4, D-37077 Göttingen
Tel.: ++49 (0) 551 38 51 130 /133
Fax: ++49 (0) 551 38 51 307
e-mail: efuchs@gwdg.de
gfluegg@gwdg.de

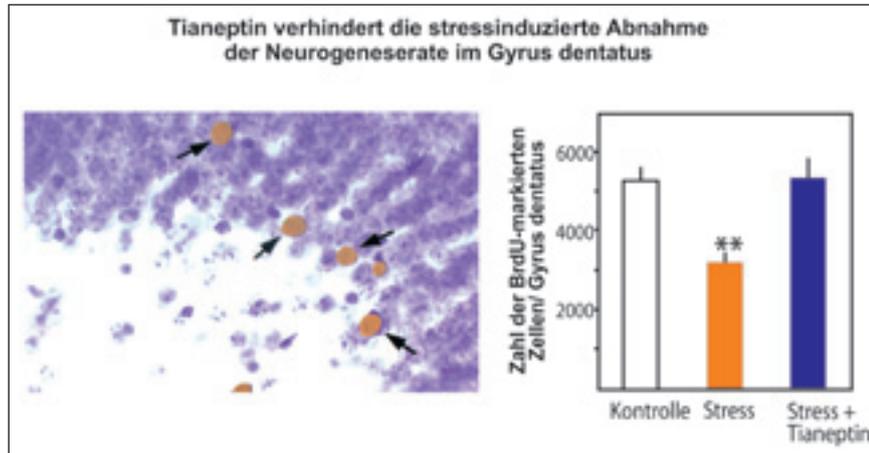


Abb. 4: Neurogenese, d.h. die Neubildung von Neuronen, kann durch die BrdU-Methode nachgewiesen werden. Tiere werden mit dem Thymidin-Analog BrdU behandelt, welches später immunocytochemisch mit spezifischen Antikörpern in Gehirnschnitten nachgewiesen wird. Die Marker-Substanz BrdU findet sich ausschließlich in neu gebildeten Zellen (Pfeile links im Bild). Chronischer psychosozialer Stress bei Tupaia reduziert die Zahl der BrdU-markierten Zellen im Gyrus dentatus. Durch Behandlung mit dem Antidepressivum Tianeptin wird die stressinduzierte Abnahme der Neurogeneserate kompensiert (Czéh et al. 2001).

2002). Um stressregulierte Gene nachzuweisen, stehen heute geeignete molekularbiologische Methoden zur Verfügung. Eine davon ist die Klonierung differentiell exprimierter Gene nach Subtraktionshybridisierung.

In einem Kooperationsprojekt isolierte Julieta Alfonso die mRNA aus den Hippocampi von psychosozial belasteten und von unbelasteten Tupaia, führte damit die Subtraktionshybridisierung durch, stellte cDNA her und klonierte diese (Alfonso et al. 2004). Bei diesen Untersuchungen stellte sich u.a. heraus, dass die Transkription des *Nerve Growth Factor*, der Kinase CLK1 und des G-Potein alpha-q durch psychosozialen Stress reduziert wird, und dass das Antidepressivum Clomipramin die Expression der Kinase CLK1 und des G-Potein alpha-q wieder normalisierte, nicht jedoch die Expression des *Nerve Growth Factor*. Bei Kontrolltieren hatte interessanterweise Clomipramin keinen genregulatorischen Einfluss. Diese Befunde stützen die Hypothese, dass Stress zu neuronalen Dedifferenzierungsprozessen führt, die durch Antidepressiva wieder rückgängig gemacht werden können.

nismen untersucht werden können, die der Ätiologie von Psychopathologien wie z.B. depressiven Erkrankungen zugrunde liegen. Damit können wir neue Einblicke in verhaltenssteuernde neurochemische Prozesse gewinnen, unser Wissen zur therapeutischen Wirkungsweise von Antidepressiva erweitern und so möglicherweise auch zu einem besseren Verständnis der Pathomechanismen depressiver Erkrankungen beitragen.

Literatur

- Czéh, B., Michaelis, T., Watanabe, T., Frahm, J., de Biurrun, G., van Kampen, M., Bartolomucci and A., Fuchs, E. (2001) 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.
- Flügge, G., van Kampen, M. und Mijster, M.J. (2004) Perturbations in brain monoamine systems during stress. *Cell Tissue Res.* 315:1-14.
- Fuchs, E. und Flügge, G. (2002) Social stress in tree shrews: effects on physiology, brain function, and behavior of subordinate individuals. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 73:247-258.