

University of Groningen

Influence of gender and social environment in an animal model of affective disorders

Westenbroek, Christel

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2004

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Westenbroek, C. (2004). *Influence of gender and social environment in an animal model of affective disorders: evidence for social support in rats?*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Affectieve stoornissen, zoals depressie, worden vaak voorafgegaan door stressvolle gebeurtenissen. In tegenstelling tot stress heeft sociale steun een positieve invloed op het beloop van deze stoornissen. Chronische stress bij ratten wordt veel gebruikt als diermodel voor affectieve stoornissen. Ratten zijn sociale dieren en huisvesting in groepen zou een goed model kunnen zijn om de biologische mechanismen achter sociale steun te onderzoeken. Omdat affectieve stoornissen twee keer zo veel voorkomen bij vrouwen, werden in dit onderzoek zowel mannetjes- als vrouwtjesratten gebruikt. De ratten werden geïsoleerd, sociaal gehuisvest in unisexgroepen van vier ratten of in man-vrouw paartjes. Ratten uit de stressgroep werden 3 weken lang dagelijks blootgesteld aan stress. Uit de resultaten verkregen uit de unisexgroepen bleek dat bij vrouwtjes sociale huisvesting de effecten van chronische stress verminderde, terwijl in mannetjes deze juist werden versterkt. Ook leidde individuele huisvesting van vrouwtjes, maar niet van de mannetjes, tot stressgerelateerde gedrags- en neurobiologische veranderingen. Huisvesting in paartjes had grotendeels positieve gevolgen bij mannetjes. Een mannelijke partner kon effecten van stress bij vrouwtjes reduceren maar niet voorkomen. De aanwezigheid van een mannetje was overigens wel gunstiger voor de vrouwtjes dan isolatie. Duidelijk werd dat sociale huisvesting zowel op gedrags- als neurobiologisch-niveau de gevolgen van stress moduleert. Deze effecten verschillen bij mannetjes- en vrouwtjesratten. Sociale huisvesting lijkt dus een goed model te zijn om de neurobiologie van sociale steun in kaart te brengen.

Nederlandse samenvatting

Inleiding

Stress speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van affectieve stoornissen, zoals depressie en angststoornissen. Zo volgt een depressieve episode vaak op een periode van chronische stress of een zogenaamde ‘stressful life event’. Ook de genetische achtergrond bepaalt het risico van het krijgen van een depressie. Hoe hoger het genetische risico hoe minder stress mensen kunnen verdragen voordat ze een depressie ontwikkelen. Ze zijn als het ware gevoeliger voor de depressogene effecten van stress. Opmerkelijk is het consequent gevonden geslachtsverschil in het voorkomen van affectieve stoornissen. Vrouwen lopen een 2 à 3 keer zo groot risico als mannen, maar een eenduidige verklaring voor dit verschil is nog niet gevonden. Wereldwijd zijn er 121 miljoen mensen die aan een depressie lijden. Er is voorspeld dat depressie de belangrijkste oorzaak zal worden van arbeidsongeschiktheid onder vrouwen in geïndustrialiseerde landen in 2020.

Verhoogde niveaus van het stresshormoon cortisol in het bloed en vergrote bijniere (de producenten van cortisol) zoals gevonden bij depressieve patiënten duiden op een verstoring van de zogenaamde HPA-as (Hypothalamische-hypofyse (pituitary)-bijnier (adrenal) as). Deze as is verantwoordelijk voor de neuroendocriene stressreactie. Patiënten met het syndroom van Cushing, waarbij een tumor verantwoordelijk is voor hoge plasma cortisol niveaus, hebben ook last van depressieve episodes. Ook in de hersenen van deze patiënten zijn veranderingen gevonden die duiden op een overactief stresssysteem. De hippocampus, een hersengebied betrokken bij leren en geheugen, is verkleind in patiënten met het Cushings’ syndroom en ook in depressieve patiënten. Deze veranderingen in de hippocampus lijken reversibel te zijn, want bij succesvolle behandeling lijkt de grootte van de hippocampus zich te herstellen.

Een omgevingsfactor met stressverlagende invloed is sociale steun. Men heeft gevonden dat de aanwezigheid van een persoon die steun geeft tijdens stressvolle omstandigheden, zoals het geven van een presentatie voor een groep, de stress response verlaagt. Ook bij depressie kan de aanwezigheid van sociale steun de duur van een depressieve episode verkorten en vermindert het de kans op een nieuwe depressie.

De meest gebruikte behandelingen van affectieve stoornissen zijn antidepressiva en psychotherapie, of een combinatie van beide. De antidepressiva die het vaakst voorgeschreven worden vallen in de categorie Selectieve Serotonine Re-uptake Inhibitors (SSRI’s). Deze medicijnen voorkomen dat de door neuronen afgegeven neurotransmitter serotonine heropgenomen wordt, hierdoor blijft deze stof langer beschikbaar in de contactplaatsen van zenuwen om zijn werking te doen. Een nadeel van antidepressiva is de tijd die eroverheen gaat voordat de effecten merkbaar zijn

(3-6 weken), ook zijn er veel bijwerkingen waardoor veel patiënten de therapie niet afmaken. Nog een nadelig punt van de huidige antidepressiva is dat patiënten regelmatig niet reageren en verschillende typen antidepressiva moeten 'uitproberen' voordat de behandeling aanslaat, waardoor veel tijd verloren gaat.

Er zijn aanwijzingen gevonden dat vrouwen beter reageren op SSRI's terwijl mannen meer baat zouden hebben bij, de zogenaamde, tricyclische antidepressiva. Dit geeft een indicatie dat het vrouwenbrein niet op dezelfde manier reageert op antidepressiva als het mannenbrein. Dit wordt verder bevestigd door man-vrouw verschillen die gevonden zijn in hersenactivatiepatronen op emotioneel geladen stimuli.

Vergelijkbare veranderingen in de hersenactiviteit na succesvolle behandeling met antidepressiva en psychotherapie duiden erop dat beide therapieën een, mogelijk zelfde, neurobiologische basis hebben. Psychotherapie zou gezien kunnen worden als een soort van geformaliseerde sociale steun. Terwijl de positieve effecten van psychotherapie/sociale steun algemeen bekend zijn, zijn de neurobiologische mechanismen amper onderzocht. Het in kaart brengen van deze neurobiologische mechanismen zou een nieuwe richting kunnen aangeven voor de ontwikkeling van toekomstige antidepressiva of add-on therapieën die de effectiviteit van de huidige middelen zouden kunnen vergroten.

Diermodel

Mogelijkheden tot neurobiologisch onderzoek bij de mens zijn beperkt. De beschikbaarheid van een diermodel voor affectieve stoornissen is daarom essentieel om de onderliggende endocriene en neurobiologische verstoringen te kunnen onderzoeken. De meeste diermodellen voor affectieve stoornissen zijn gebaseerd op het gegeven dat stress een belangrijke factor is in het ontstaan van een depressie. Chronische stress is het meest gebruikte model, en lijkt ook het best de symptomen van depressie te benaderen in de rat. Bij chronisch gestressede ratten zijn veranderingen geobserveerd die aan depressie gerelateerd zouden kunnen worden, zoals slaapproblemen, leer- en geheugenproblemen, en het niet voelen van plezier (beloning). Deze afwijkingen kunnen genormaliseerd worden door middel van een chronische behandeling met antidepressiva.

Ratten zijn sociale dieren die leven in groepen. Sociale huisvesting zou dan ook een goed diermodel kunnen zijn om de neurobiologische mechanismen te onderzoeken van sociale steun. Het door ons gebruikte stressmodel bestaat uit het geven van 5 footshocks per dag, gedurende een periode van 3 weken. Elke shock wordt voorafgegaan door een lichtsignaal, waardoor de rat leert dat een lichtje gevolgd wordt door een nare stimulus waardoor het lampje op zich al een (psychologische) stressor wordt. Op de laatste dag van het experiment krijgen ratten

alleen het lichtsignaal, waardoor de geobserveerde neurobiologische veranderingen het gevolg zijn van de ‘psychologische’ stress van het lampje en het verblijf in de stressbox. Tijdens deze 3-weekse stressperiode werden mannetjes- en vrouwtjesratten individueel of sociaal gehuisvest om te kunnen onderzoeken of sociale huisvesting de gevolgen van stress vermindert en of mannetjes en vrouwtjes verschillend reageren op isolatie en sociale huisvesting. Veranderingen in gedrag van de ratten werd gemeten in een zogenaamde ‘open field’ test. De open field is een ronde bak van 1 meter doorsnede, waarin de loopactiviteit van de rat gemeten kan worden. De meest gerapporteerde stressgeïnduceerde verandering is een vermindering in activiteit na stress; een gedragsverandering die normaliseert na behandeling met antidepressiva. De open field test voorziet dus in een gedragstest die gevoelig is voor stress en mogelijke stressreducerende factoren. Ratten zijn nachtdieren en dan ook voornamelijk actief als het donker is. Om gedragstesten te kunnen doen in de actieve periode van de rat, werden ratten gehuisvest in een omgekeerd dag-nacht ritme, met het licht uit tussen 7.00 en 19.00 uur.

Sociale huisvesting in unisex groepen

Mannetjesratten die samen met vrouwtjes in een kolonie leven, vormen een hiërarchie, die wordt gevormd door de uitkomsten van agressieve interacties. De ondergeschikte mannelijke ratten in deze kolonies lijden aan chronische stress. Alhoewel in ons experiment de mannetjes gehuisvest zijn in unisex groepen zou agressief gedrag nog steeds voor verhoogde stressniveaus kunnen zorgen in deze groepen. Onze hypothese was dan ook dat sociale huisvesting in unisex groepen in de vrouwtjes de effecten van chronische stress op gedrag en zenuwstelsel zou reduceren. In het experiment, beschreven in de hoofdstukken 2, 3, en 4, werden mannetjes- en vrouwtjesratten individueel of sociaal gehuisvest in groepen van 4 mannetjes of 4 vrouwtjes. Ratten in de stressgroep kregen 3 weken lang footshock-stress terwijl de vergelijkbare controlegroepen in kooien werden gezet maar geen footshocks kregen. Van elke sociale groep werden 2 ratten blootgesteld aan stress terwijl de andere 2 dieren een controlebehandeling kregen. Elke rat werd op 4 tijdstippen (na 1, 7, 14 en 21 dagen) onderworpen aan een open field test om na te gaan welke gedragsveranderingen konden worden voorkomen door sociale huisvesting.

Ratten waren, onverwacht, meer actief in de open field, en met name in de eerste minuut na chronische stress. Dit was het duidelijkst voor de individueel gehuisveste vrouwtjes, terwijl sociaal gehuisveste vrouwtjes geen activiteitsverandering lieten zien. Dit geeft aan dat bij vrouwtjes sociale huisvesting de effecten van stress op het gedrag kan voorkomen. Geïsoleerde controlevrouwtjes, in tegenstelling tot sociale controlevrouwtjes, toonden ook een toename in loopactiviteit, wat er op

duidt dat isolatie op zichzelf al stressvol is voor vrouwtjes. Bij de mannetjes lieten alleen de individueel gehuisveste ratten geen verandering zien in open field activiteit. Dit suggereert dat deze mannetjes waarschijnlijk de enige 'stressvrije' groep van de mannetjes vormden en dat zowel sociale controle als gestresste mannetjes stress hebben ervaren, en dat sociale huisvesting eerder de stressniveaus verhoogt dan verlaagt. De onverwachte verhoging in loopactiviteit kan veroorzaakt zijn door de manier waarop de open field test is uitgevoerd, namelijk in de actieve periode van de rat en ongeveer 16 uur na de vorige stresssessie, dit in tegenstelling tot veel andere studies die testen tijdens de lichtperiode en kort na de stress.

Het gewicht van de bijnieren, het orgaan dat het stresshormoon corticosteron produceert, wordt algemeen gezien als een goede maat voor de chronische impact van stress. Sociaal gehuisveste mannetjes en individueel gehuisveste vrouwtjes laten vergrote bijnieren zien na chronische stress. Wat toont dat deze groepen blijkbaar het meest te lijden hadden van stress. Dit komt overeen met de gevonden gedragsveranderingen.

Twee uur na de laatste stresssessie werden de ratten opgeofferd en werd in de hersenen, door middel van een immunologische kleuring, gekeken naar hersenactiviteit (c-Fos) in response op de psychologische stress van het verblijf in de stressbox. Alle ratten toonden na stress een verhoging van activiteitsmarker Fos in de paraventriculaire nucleus van de hypothalamus (PVN), het beginpunt van de HPA-as in de hersenen, wat aangeeft dat de stressbox na 3 weken nog steeds door de dieren als stressor werd ervaren. De meest in het oog springende veranderingen in hersenactiviteit als gevolg van stress en huisvestingcondities vonden plaats in de dorsale raphe-kern. Fos-expressie in de dorsale raphe-kern (de oorsprong van het serotoninesysteem) gaf een normale stressgeïnduceerde verhoging in expressie in individueel en sociaal gehuisveste mannetjes, maar in vrouwtjes toonden alleen de sociale vrouwtjes een verhoging in raphe-activiteit na stress. Dit zou bij geïsoleerd gehuisveste vrouwtjes kunnen duiden op het falen van de raphe-kern om te reageren op stress, wat gerelateerd zou kunnen worden aan een disfunctie in het serotoninesysteem bij depressieve patiënten (N.B. antidepressiva verhogen het serotoninegehalte in de hersenen). Mannetjesratten lijken meer resistent te zijn tegen stress en ook de raphe-kern in mannetjes is nog in staat om een normale stressresponse te geven na 3 weken (met name geïsoleerde mannetjes), dit in tegenstelling tot geïsoleerde vrouwtjes. Sociale huisvesting lijkt bij vrouwtjes deze disfunctie te voorkomen. Veel hersengebieden in sociaal gehuisveste controlemannetjes toonden een activatiepatroon dat erg leek op dat van gestresste ratten, terwijl dit niet het geval was bij vrouwtjes. Dit duidt er op dat mannetjes sociale huisvesting met andere mannetjes als stressvol ervaren.

Neurogenese is het ontstaan van nieuwe neuronen in de hersenen. In tegenstelling

tot wat lang gedacht is, gebeurt dit niet alleen tijdens de ontwikkeling maar komt dit ook nog voor in volwassen hersenen. Neurogenese in het volwassen brein komt voor in 2 gebieden, waarvan de dentate gyrus (DG) van de hippocampus de meest relevante is voor dit onderzoek. De hippocampus is onder andere betrokken bij het ruimtelijk geheugen. Ratten die blootgesteld zijn aan stress tonen een reductie van het aantal nieuwe neuronen dat geboren wordt in de DG, terwijl behandeling met antidepressiva het aantal juist doet toenemen.

Om het aantal nieuw geboren neuronen te bepalen werden alle ratten geïnjecteerd met de stof BrdU. Deze stof wordt ingebouwd in het DNA van een cel op het moment dat die zich deelt en kan later zichtbaar gemaakt worden in de hersenen. Ratten kregen BrdU gedurende de eerste week van het stressprotocol, waardoor het aantal BrdU-positieve cellen een weergave was van het aantal overlevende nieuwgeboren cellen na 3 weken stress. Van mannetjesratten is bekend dat stress de vorming van nieuwe neuronen onderdrukt, maar wat het effect van stress was op neurogenese in de DG van vrouwtjes ratten was onbekend. Om vast te stellen of verschillen in het aantal BrdU-positieve cellen na 3 weken stress het gevolg waren van een verandering in deling of overleving, werd een aantal vrouwtjesratten direct na toediening van BrdU opgeofferd na 7 dagen stress. Op deze manier kon onderzocht worden of stress en sociale huisvesting een effect hadden op de geboorte van nieuwe neuronen (Hoofdstuk 4).

Chronische stress verminderde het aantal nieuwgevormde neuronen in de DG van geïsoleerde mannetjes, wat overeenkomt met data uit de literatuur. Sociale huisvesting toonde, in tegenstelling tot gedrag en Fos-expressie, wel een stressreducerend effect, en was in staat om de door stress geïnduceerde reductie van het aantal nieuwgevormde neuronen te voorkomen. In vrouwtjesratten, tot onze verrassing, resulteerde 3 weken stress in een toename van BrdU-positieve cellen, wat werd voorkomen door sociale huisvesting. Zeven dagen blootstelling aan stress en sociale huisvesting had geen effect op het aantal nieuwgeboren neuronen in de DG. Hieruit valt af te leiden dat de toename die werd gevonden in geïsoleerde vrouwtjes na 3 weken het gevolg was van een toename in overleving en niet het gevolg van een toename in de deling. Men zou kunnen speculeren dat deze nieuwe neuronen ingebouwd worden in het hippocampale hersencircuit dat betrokken is bij de stressbeleving, en dat het hebben van meer nieuwe neuronen in dat geval niet gunstig is, maar de gevolgen van stress op lange termijn alleen maar versterken.

Sociale huisvesting in man-vrouw paartjes

Sociale huisvesting in unisex groepen was met name bij vrouwtjes in staat om de effecten van chronische stress te verminderen of soms zelfs op te heffen, maar leek bij mannetjes eerder de effecten te versterken. In dit vervolgonderzoek hebben

we gekeken naar de effecten van sociale huisvesting in paartjes van een mannetje en een vrouwtje. De verwachting was dat de aanwezigheid van een vrouwtje een positief effect zou hebben bij mannetjes, omdat agressieve interacties in deze situatie niet voorkomen. Bij vrouwtjes zou de constante aanwezigheid van een mannetje de effecten van stress kunnen versterken door continue seksuele avances van het mannetje. Een vrouwtjesrat is om de 4-5 dagen in oestrus, en alleen dan wil ze paren. Om het vrouwtje een kans te geven zich te verschuilen, werd een PVC buis in de kooien geplaatst. Om zwangerschap te voorkomen, werden de mannetjes gesteriliseerd. Ook in dit experiment werd een open field test gedaan (op dag 2, 14 en 21) met een kleine aanpassing, namelijk de 'bekende' buis uit de thuishooi van elke rat werd in de open field geplaatst. De hypothese was dat meer stress zou leiden tot een langer verblijf in de buis.

Hoofdstuk 5 beschrijft de gedrags- en endocriene veranderingen in deze paartjes ten opzichte van geïsoleerde dieren. Chronische stress resulteerde in een toename in loopactiviteit, wat net als in het eerste experiment het duidelijkst was in individueel gehuisveste vrouwtjes. Terwijl chronisch gestresste mannetjes inderdaad meer tijd in de buis doorbrachten, een respons die kon worden voorkomen door sociale huisvesting, brachten gestresste vrouwtjes juist minder tijd in de buis door. Het vorige experiment (beschreven in de hoofdstukken 2, 3 en 4), en bijniergewichten uit dit experiment, toonden dat geïsoleerde vrouwtjes het meest gestresst waren, terwijl deze vrouwtjes de minste tijd in de buis doorbrachten. Sociaal gehuisveste controlevrouwtjes brachten gaandeweg echter steeds meer tijd door in de buis. Terwijl bij mannetjesratten sociale huisvesting deze stressresponse kon voorkomen, was dit bij de vrouwtjes niet het geval, alhoewel de aanwezigheid van een mannetje als kooigenoot wel beter was voor de stressverwerking dan isolatie. Een gestresste kooigenoot had geen gevolgen voor het gedrag in de open field van vrouwtjes, maar mannetjes met een gestresste vrouwelijke partner brachten meer tijd in de buis door. Alhoewel een gestresste partner het gedrag van het mannetje wel veranderde, was dit niet terug te vinden in de bijniergewichten. Blijkbaar had een gestresste vrouwelijke kooigenoot geen langdurige consequenties voor het mannetje. Chronische stress verhoogde de bijniergewichten van individueel en sociaal gehuisveste mannetjes. Sociaal gehuisveste mannetjes hadden echter grotere bijnieren dan de geïsoleerde mannetjes, terwijl de gedragsdata aantonen dat sociale huisvesting een stressreducerende invloed had. Het is uit de literatuur bekend dat ook seksuele interacties de bijnieren van mannetjes kunnen vergroten. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor de grotere bijnieren van sociaal gehuisveste mannetjes. Uit de bijniergewichten van de vrouwtjes blijkt ook dat de geïsoleerde dieren de meeste stress ondervonden. Chronische stress vergrootte de bijnieren van sociaal gehuisveste vrouwtjes, maar had geen effect op het bijniergewicht van geïsoleerde

vrouwtjes. Maar zowel controle- als gestresste geïsoleerde vrouwtjes hadden grotere bijnieren dan sociaal gehuisveste vrouwtjes.

De neurobiologische effecten van sociale huisvesting van een mannetje met een vrouwtje zijn beschreven in hoofdstuk 6. Sociaal gehuisveste ratten toonden de grootste verandering in c-Fos expressie (maat voor hersenactiviteit) na chronische stress. Onverwacht was dat de geïsoleerde ratten bijna geen stressgeïnduceerde toename van de Fos-expressie lieten zien, terwijl gedrag en bijnieren duidelijk toonden dat deze ratten wel leden onder de stress. Dit zou verklaard kunnen worden door de aanwezigheid van de buis in de thuishooi. Het is mogelijk dat de gelegenheid om weg te kruipen in de buis na een stresssessie, het signaal ‘veilig’ geeft en vervolgens de expressie van Fos remt. Alhoewel sociaal gehuisveste ratten ook een buis in de thuishooi hadden, ontbrak de gelegenheid om stilletjes in de buis weg te kruipen, omdat dit werd verstoord door sociale interacties tussen het mannetje en het vrouwtje na terugplaatsing in de thuishooi.

Recente bevindingen tonen aan dat depressieve patiënten een verminderde hersenplasticiteit hebben. Verandering van plasticiteit kan o.a. bepaald worden door middel van pCREB expressie in hersenen. Dit stofje is o.a. betrokken bij leer- en geheugenprocessen. Bij depressieve patiënten zijn verlaagde niveaus van pCREB gemeten in verschillende hersengebieden terwijl patiënten die succesvol behandeld waren met antidepressiva geen verlaging lieten zien. In ratten verlaagt chronische stress de expressie van pCREB. Antidepressiva verhogen de pCREB-expressie. Om de mogelijke ‘antidepressieve’ effecten van sociale huisvesting te onderzoeken zou de pCREB-expressie dus een goede maat kunnen zijn.

Bij geïsoleerde mannetjes had chronische stress geen invloed op de pCREB-expressie in de dentate gyrus van de hippocampus (DG), terwijl sociaal gehuisveste chronisch gestresste mannetjes juist een verhoogde pCREB-expressie lieten zien, wat in deze groep zou kunnen duiden op een toegenomen stressresistentie. Geïsoleerde vrouwtjes toonden een reductie in pCREB-expressie. Ook sociaal gehuisveste vrouwtjes hadden een gereduceerde expressie van pCREB in de DG, alhoewel deze iets hoger was dan bij geïsoleerde vrouwtjes.

Deze gegevens sluiten aan bij de gedragsdata en laten zien dat bij mannetjes maar niet bij vrouwtjes huisvesting met een partner van de andere sekse de effecten van chronische stress kan voorkomen. Ook bleek dat voor een vrouwtjesrat een mannelijke kooigenoot beter is dan isolatie.

Conclusie

Mannetjes- en vrouwtjesratten reageren verschillend op chronische stress en verschillen ook in de invloed die sociale huisvesting hierop heeft. De impact van chronische stress bij mannetjes is verminderd wanneer hij een vrouwtje als

kooigenoot heeft, maar niet als de kooigenoten mannetjes zijn. Vrouwtjes zijn juist gebaat bij de aanwezigheid van andere vrouwtjes, maar niet bij een mannetje als kooigenoot. Ook lijkt isolatie op zichzelf niet heel stressvol te zijn voor een mannetje, terwijl dit voor vrouwtjes wel het geval is.

Onze experimenten tonen aan dat sociale huisvesting een grote impact heeft op hoe een rat met chronisch stress omgaat, en dat dit verschilt tussen mannetjes en vrouwtjes. Deze effecten zijn terug te vinden in het gedrag van het dier en in de hersenen. Sociale huisvesting van ratten tijdens chronische stress lijkt dus een goed model om de neurobiologische mechanismen van ‘sociale steun’ op het verloop van affectieve stoornissen te onderzoeken.