

6. Zusammenfassung

An erwachsenen männlichen Mäusen der Inzuchtstämme CBA/J und DBA/2J wurde der Einfluß sozialer Isolation (Einzelhaltung) und sozialer Rotation (täglicher Wechsel der Gruppenzusammensetzung) sowie der Einfluß individueller Psychotypenunterschiede (sexuelles und agonistisches Verhalten) auf den Corticosteronplasmaspiegel, die Nebennierenmarkfunktion, die Erythropoese sowie die Proliferationsaktivität der Knochenmarkstammzellen und die Phagozytoseaktivität der Peritonealmakrophagen untersucht. Die Haltung in stabilen, unveränderten Gruppen diente als Kontrolle

Der Einfluß der beiden extremen sozialen Belastungssituationen ist unterschiedlich

- Rotationshaltung führte bei beiden Stämmen zu einer verminderten Körpergewichtsentwicklung, einer Aktivierung des Nebennierenrindensystems mit erhöhten Nebennierengewichten und Corticosteronwerten, einer Aktivierung des Nebennierenmarksystems mit erhöhten Tyrosinhydroxylaseaktivitäten in den Nebennieren, die jedoch erst nach sechswöchiger Belastung auftritt, einer Entgleisung des erythropoetischen Systems im Sinne einer regenerativen Anämie gekennzeichnet durch erhöhte Milzgewichte, erhöhte Retikulozyten- und erniedrigte Hämatokritwerte, einer gesteigerten Proliferationsaktivität der mittels CSF stimulierten Knochenmarkstammzellen, gesteigerter Phagozytoseaktivität adhärenter Peritonealzellen und einer aufgrund verminderter Androgenwirkung diskutierten Nierengewichtsverringering.

- Einzelhaltung führte zu geringeren Veränderungen etwas anderer Art: Zu einer verminderten Körpergewichtsentwicklung (jedoch nur im Stamm CBA/J während der ersten drei Haltungswochen), einer Aktivierung des Nebennierenrindensystems mit erhöhten Corticosteronwerten jedoch mit abnehmenden Nebennierengewichten, zu einer Dämpfung des Nebennierenmarksystems mit erniedrigten Tyrosinhydroxylaseaktivitäten in den Nebennieren, einer gesteigerten Proliferationsaktivität der mittels CSF stimulierten Knochenmarkstamm-

zellen und einer aufgrund gesteigerter Androgenwirkung diskutierten Nierengewichtszunahme. Die Phagozytoseaktivität der Peritonealzellen sowie die Erythropoese blieben unbeeinflusst.

Der Einfluß individueller Psychotypenunterschiede:

- Der Kopulationsrang modifizierte in geringem Maße die durch Rotation bedingte Anämie, die Hyperaktivität des Nebennierenmarksystems, die Nierengewichtsabnahme sowie die gesteigerte Phagozytoseaktivität. Mit Ausnahme der Nierengewichte, hier zeigten die Omega-Tiere die stärksten Veränderungen, wiesen die Alpha- bzw. Alpha- und Beta-Tiere die stärksten, Omega-Mäuse die geringsten Abweichungen auf. In der Isolation traten diese Abweichungen nicht auf. Ausschließlich die Nierengewichtszunahme war bei den Alpha-Tieren ausgeprägter

- Der Aggressionsrang modifizierte die Veränderungen des erythropoetischen Systems sowie der Nebennierenmarkfunktion unter der Rotation in gleicher Weise wie der Kopulationsrang. Ranghohe Mäuseböcke wiesen die stärkste Anämie und die höchste Tyrosinhydroxylaseaktivität auf. Rangniedrige Tiere zeigten die geringsten Abweichungen. In der Isolation traten diese Abweichungen nicht auf. Im Gegensatz zu den Befunden im Stamm DBA/2J zeigten die submissiven CBA/J-Mäuse sowohl in der sozialen Isolation als auch in der Rotation die stärkste Anämie gekennzeichnet durch höchste Milzgewichte. Genotypische Unterschiede können also die Modifikation durch Psychotypen umkehren

Eine funktionelle Verknüpfung zwischen Endokrinium, erythropoetischem System und dem unspezifischen Immunsystem stellte sich anhand der Ergebnisse wie folgt dar:

Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Corticosteronwerten, daraus resultierender Beeinflussung des "homing"-Verhaltens der T-Lymphozyten, die vermehrt ins Knochenmark einwandern und dort über IL3-Produktion eine vermehrte Expression von M-CSF-Rezeptoren durch die Knochenmarkvorläuferzellen stimulieren, die wiederum eine gesteigerte Produktion von M-CSF generierten Makrophagen zur Folge hat, die sich durch eine gesteigerte

Phagozytoseaktivität auszeichnen, wurde diskutiert. Eine direkte Glukokortikoideinwirkung auf die Makrophagenvorläuferzellen und daraus resultierender Phagozytosesteigerung der reifen Makrophagen wurde ebenfalls diskutiert.

Unklar bleibt die Pathogenese der Anämie. Verletzungsbedingte Blutverluste sowie der Einfluß streßbedingter katecholaminerger Hyperaktivierung (Aktivierung des Nebennierenmarksystems) mit der Folge gesteigerter Erythropoitinproduktion aufgrund ischämischer Hypoxie der Nieren durch Vasokonstriktion der Nierengefäße wurden als ursächlich für die Entgleisung des erythropoetischen Systems diskutiert.

Josef Diekgerdes Influence of social extreme conditions and of individual differences in behaviour at mice on plasma corticosterone levels, adrenal medullary function, erythropoiesis, bone marrow stem cells, and peritoneal macrophages

7. Summary

At adult male CBA/J and DBA/2J mice the influence of social isolation (individual housing) and social rotation (daily change of group combination) as well as the influence of individual differences in psychotypes (sexual and agonistic behaviour) was examined for the plasma corticosterone levels, the adrenal medullary function, the erythropoiesis, proliferation activity of the bone marrow stem cells, and the phagocytic activity of the peritoneal macrophages. Socially stable groups served as controls.

The influence of both extreme social stress situations is different:

Rotation led to a diminished body weight gain at both strains, to an activation of the adrenal cortical system with increased adrenal weight and increased values of corticosterone. It led to an activation of the adrenal medullary system with increased tyrosine hydroxylase activities in the adrenals, which, however, did not arise until after a six-week stress situation. Further it resulted in a slipping of the erythropoietic system in a sense of a regenerative anemia which is characterized by increased spleen weights, increased values of reticulocytes and decreased values of hematokrite. It furthermore led to an intensified activity of proliferation of the via CSF stimulated bone marrow stem cells, to an intensified phagocytosis activity of adherent peritoneal cells and finally to a discussed weight loss of the kidneys due to a diminished androgen effect

Isolation resulted in smaller changes in a slightly different way. It led to a diminished body weight gain (at the CBA/J strain, however, during the first three keeping weeks, only) and to an activation of the adrenal cortical system with increased values of corticosterone but

decreased adrenal weights. In addition it resulted in a damping of the adrenal medullary system with decreased tyrosine hydroxylase activities in the adrenals as well as to an intensified proliferation activity of the via CSF stimulated bone marrow stem cell. Furthermore it led to a discussed gain in weight of the kidneys due to an increased androgen effect. The phagocytosis activity of the peritoneal cells as well as the erythropoiesis remained without influence.

The influence of individual differences in psychotypes:

The rank of copulation slightly modified the anemia conditioned by rotation, the hyperactivity of the adrenal medullary system, the the kidney weight loss as well as the intensified phagocytosis activity. With the exception of the kidney weights - in this connection the omega animals showed the biggest changes - the alpha respectively the alpha and beta animals showed the widest deviations and the omega mice the smallest. During isolation these deviations did not occur, apart from a gain in weight of the alpha animal's kidneys, which was more distinct.

The rank of aggression modified the changes of the erythropoietic system as well as the adrenal medullary function under rotation conditions the same way as the copulation rank did. High-rank mice showed the strongest anemia and the highest tyrosine hydroxylase activity. Animals of lower rank showed the smallest deviations. During isolation these deviations did not occur. In contrast to the findings at the DBA/2J strain the submissive CBA/J mice showed the strongest anemia characterized by highest spleen weights during social isolation as well as during rotation. Genotypical differences can therefore invert the modification through psychotypes.

A functional connection between endocrine system, the erythropoietic system and the nonspecific immune system was described as follows according to the results:

A correlation between increased corticosterone values and their influence on the homing process of T-lymphocytes, which more and more immigrated to the bone marrow, was discussed. The lymphocytes being in the bone marrow stimulate an intensified expression of M-CSF receptors through IL3 production via the bone marrow progenitor cells. This resulted

in an intensified production of M-CSF generated macrophages that are distinguished by an intensified phagocytosis activity. A direct influence of corticosterone on macrophage progenitor cells in the bone marrow resulting in enhanced phagocytic activity was also discussed.

The pathogenesis of anemia remains unclear. Blood losses caused by injuries as well as the influence of catecholaminergic hyperactivity conditioned by stress (activation of the adrenal medullary system), resulting in an intensified erythropoietin production due to ischemic hypoxia of the kidneys through vasoconstriction of the kidney vessels, were discussed to be the cause for the slipping of the erythropoietic system.