

1. Psychosozial bedingte Modulation des Mengo_M-Virus Krankheitsverlaufes an Immundefektmutanten

An immunintakten Mäusen waren von anderen Autoren Einflüsse von psychosozialen Extremzuständen (Rotation und Isolation) beobachtet worden. Erwachsene männliche Mäuse der immundefekten Mäusestämme SGB/Han - *scid bg*, C.B17 - *scid*, NMRI - *nu/nu*, BXSB sowie, als Kontrolle, des nichtimmundefekten Mäusestammes NMRI *+/+* und erwachsene weibliche Mäuse des Stammes BXSB wurden intraperitoneal mit dem neurotrophen Mengo_M - Virus infiziert. Der Krankheitsverlauf wurde über einen Zeitraum von 720 Stunden nach der Infektion beobachtet. Dabei wurden die Krankheitsdaten den folgenden Kategorien zugeordnet : Inkubationszeit, Krankheitsdauer, Überlebenszeit, prozentuale Todesrate und Mortalitätsverlauf. Die drei immundefekten Modelle zeigten folgende Übereinstimmungen oder Abweichungen von den Probanden aus immunintakten Mäusestämmen; das Persistieren der psychosozialen Modulation bei diesen Mutanten läßt vermuten, daß vornehmlich Systeme der unspezifischen Infektabwehr durch die Modulation betroffen sind.

1.1. BXSB: In allen drei Haltungsformen (soziale Rotation, soziale Isolation, sozial stabile Haltung) waren gegenüber den immunintakten Mäusestämmen die Inkubationszeiten verlängert, die Krankheitsdauern verkürzt und die Todesraten erheblich höher. In der sozialen Isolation waren bei den älteren BXSB-Mäuseböcken ebenso, wie bei den immunintakten Mäusestämmen die kürzesten Inkubationsdauern und die längsten Krankheitsdauern zu verzeichnen. Bei den sozial rotierten jüngeren BXSB - Mäuseböcken waren die Inkubationszeiten und die Krankheitsdauern am kürzesten.

Die Todesraten waren bei den älteren in der Isolation am höchsten, während sie bei den jüngeren in der Rotation am höchsten waren.

Der Einfluß des aggressiven Psychotypes (Aggressionsverhaltens) auf die Inkubationszeit, Krankheitsdauer und Überlebenszeit wurde untersucht. Keine statistisch sichtbaren Unterschiede waren feststellbar.

1.2. nu/nu: Von allen untersuchten Mäusestämmen hatten die nu/nu Mäuseböcke die längsten Inkubationszeiten. Die sozial isolierten Tiere hatten hier die kürzesten Inkubationszeiten. Die Krankheitsdauern unterschieden sich in den drei Haltungsformen nur unwesentlich. In der Rotation waren die Todesraten allerdings erheblich größer als in den anderen Haltungsformen.

1.3. scid: Die Inkubationszeiten lagen in den drei Haltungsformen zwischen den der BXSB - Mäuseböcke und denen der nu/nu Mäuseböcke.

Auch bei den männlichen scid - Mäusen waren die Inkubationszeiten der Isolation am kürzesten und ihre Krankheitsdauern am längsten. Die Todesraten waren auch hier bei den rotierten Tieren am höchsten. Dabei waren die Unterschiede zwischen den drei Haltungsformen nicht so groß, wie es bei den nu/nu - Mäuseböcken der Fall war.

2. Beeinflussung des mononukleären Phagozytensystems durch soziale Extremzustände an nicht infizierten BXSB-Mäusen

2.1. Bei sozial gestreßten Tieren, insbesondere in der Rotationshaltung, waren die Phagozytoseleistung und die Phagozytosekapazität gegenüber den nicht gestreßten Tieren erheblich gesteigert. Der Corticosterongehalt war ebenfalls bei den gestreßten Tieren höher, als bei den nichtgestreßten Tieren. Dabei war er bei den rotierten Tieren am höchsten, wobei die Unterschiede nicht signifikant waren.

2.2. Korrelationsanalytisch war ein Zusammenhang zwischen den Serumcorticoidkonzentrationen und den erhöhten Phagozytoseleistungen nicht nachweisbar.

3. Untersuchungen zur Kinetik der Antworten des mononukleären Phagozytensystems und der endokrinen Nebennierenfunktion auf einen Mengovirusinfekt bei sozial stabilen und sozial rotierten Mäusen

3.1. Bei männlichen mit Mengo_M - Virus infizierten, rotierten und stabil gehaltenen BXSB - Mäusen wurde zwei Stunden nach der Infektion die Phagozytoseleistung, Phagozytosekapazität und die interzelluläre Kontakte phänomenologisch (Anzahl von Zellaggregaten von Makrophagen und Lymphozyten) und der Serumcorticoidkonzentration gemessen. Hierbei stellte sich bei den Tieren aus der stabilen Haltung eine starke Steigerung der Phagozytose-

leistung zwei Stunden nach der Infektion ein. Bei den rotierte Tieren war zwar auch eine Steigerung der Phagozytoseleistung zu verzeichnen, sie fiel aber bedeutend schwächer aus. Ein starker suppressiver Einfluß von der erhöhten Serumcorticoidkonzentrationen auf die Phagozytoseleistung wird vermutet.

3.2. Männliche, in sozialer Rotation oder sozialer Stabilität gehaltenen BXSB-Mäuse wurden 2, 6, 12 und 24 Stunden vor der Tötung intraperitoneal mit Mengo_M- Virus infiziert und unmittelbar nach der Tötung die Phagozytoseleistung, Phagozytosekapazität und die Aktivität des Adrenalin synthetisierenden Enzyms Phenyläthanolamin- N- Methyltransferase in den Nebennieren bestimmt. In den ersten 12 Stunden nach der Infektion setzte eine starke Reaktion des mononuklären Phagozytensystems ein , deren Amplitude und damit verbunden die Effizienz des endokrinologisch - immunologischen Systems bei den stabil gehaltenen Tieren größer als bei den rotierten Tieren war. Die regulatorische Wirkung der Katecholamine bzw. der mit ihnen unmittelbar im Zusammenhang stehenden Peptidhormone, sowohl in aktivierender als auch in hemmender Form auf die untersuchten phänomenologisch beobachtbaren funktionellen Leistungen des mononuklären Phagozytensystem war in der, für die Ausbreitung des Virus im Organismus essentiell wichtigen Initialphase der Infektion, bei den stabil gehaltenen Tieren wahrscheinlich direkter und effektiver als bei den rotierten Tieren.

Bernd Lecher: **Investigation into the influence of psychosocial dispositions on the clinical course of an acute viral meningoencephalitis in mice**

Summary

1. The influence of psychosocial dispositions course of Mengo - Virus infection in mice suffering from immune deficiencies

Adult male mice of the immunodeficient mouse strains SGB/ Han- *scid bg*, C.B17 - *scid*, NMRI - *nu/nu*, BXSB as well as - as controls - mice of the immunocompetent mouse strain NMRI +/+ and adult female mice of the strain BXSB were infected intraperitoneally with the neurotropic Mengo_M - Virus. The course of the induced disease was observed during 720 h after the infection, evaluated and categorized in : incubation, duration of the disease, survival time, mortality and death rate. Changes in disease parameters due to psychosocial extreme - situations like social rotation or social isolation have been described in immunocompetent control mice by others.

The three immunodeficient mouse models showed following correlations or differences as compared with their immunocompetent counterparts. In mice suffering from different deficiencies of the specific immune systeme the psychosocial modulation persists which was found in immune intact mice. Therefore, modulation of the innate immune system is presumed.

BXSB : In comparison with the intact mice the immunodeficient mice, kept under three different maintenance - regimes (rotation, isolation and normal), had longer incubation, shorter duration of the disease and considerably higher death rate. Due to social isolation the older BXSB males and the uncompromised mouse strains showed the shortest incubation and the longest duration of the disease. On the other hand, younger BXSB males had the shortest incubation; similarly showed the animals kept under social rotation the shortest duration of the disease. The highest death rate was observed in older animals kept under isolation and in younger animals kept under social rotation.

nu/nu : The T-cell deficient (*nu/nu*) male mice had the longest incubation time. The duration of the disease under the three maintenance conditions differed insignificantly in comparison to the " normal " animals. The death rates, however, were under the rotation - as was the case in immunocompetent mice - considerably higher than under other maintenance conditions.

scid : The incubation time in the T - and B - cell deficient animals under the three maintenance conditions was between the incubation time of BXSB males and of the nu/nu males. Under isolation the male *scid* mice had the shortest incubation and the longest duration of the disease. This was similar to the situation in immunocompetent (non - compromised) animals. The death rate were here, like in " normal " animals under social rotation, the highest.

The influence of the individual aggressive behavior on the incubation, duration of the disease and the survival time was investigated in the male BXSB mice. Psychosozial modulation of the mononuclear phagocytic system in these mice - either healthy or Mengo- virus infected - could not be observed.

2. Observation of the mononuclear - phagozytic - system in non infected BXSB mice exposed to different forms of social stress

In noninfected BXSB males under rotation, isolation and under normal stable regime the phagocytose capacity of macrophages gained through intraperitoneal lavage, and the serum corticosterone level were measured and compared.

In socially stressed animals, especially under rotation, the phagozytose capacity was considerably higher than in the animals kept under normal stable maintenance conditions. The corticosterone level was also higher than in control animals. It was not possible to determine an interrelation between the concentration of the corticosterone in the serum and the higher capacity of the phagozytose using the statistical correlation analysis.

3. The follow up of the mononuclear - phagocytic - system and the endocrine responses of the adrenals on Mengo - Virus infection in mice exposed to social rotation and controls

3.1. Male mice of the BXSB strain, exposed to social rotation were infected with Mengo - Virus. Two hours later their phagocytic activity of cells from peritoneal lavage was studied and plasma corticosteron content estimated. The increase of the phagocytic activity was smaller in social rotated animals and corticosteron blood content more enhanced.

3.2. Male mice of the BXSB strain, exposed to social rotation and controls were infected with Mengo - Virus 2, 6, 12 and 24 hours before killing and the estimation of the phagocytic activity in the peritoneal cells and the activity of the Adrenaline synthetising enzyme Phenylethanolamine - N - Methyltransferase in the adrenals.

In the rotated animals the peak of phagocytic activity following the infection after 12 hours was depressed and delayed in comparison with controls.

The Phenylethanolamine - N - Methyltransferase response showed no or only irregular correlations with the phagocytic activities in the rotated mice. On the contrary, good correlation exists in controls. In the rotated mice insufficiency of the response of the innate immune system is presumed, causing the observed changes in the clinical course of Mengo - Virus infection under psychosocial extreme situations.