

University of Groningen

Immune-to-brain communication. A functional neuroanatomical approach.

Konsman, Jan Pieter

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:

2000

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

Citation for published version (APA):

Konsman, J. P. (2000). Immune-to-brain communication. A functional neuroanatomical approach. 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).

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.

aren dertig al dat ziektes met symptomen, zoals een verhoogde ambitie. Het is echter pas kort men zijn ontdekt. Toediening van molekulen tussen witte bloedcellen, or, heeft koorts, anorexie, afgifte ringen in gedrag tot gevolg. Deze rijke rol gespeeld in het overleven imenteel onderzoek blijkt dat het infectie verhoogt.

het metabolisme met 13%. Daar energiereserves van het organisme n corticosteron of cortisol. Aan de viteit tot een minimum beperkt te infectie of toediening van cytokines mperatuur. De inductie van koorts, ringen in gedrag door cytokines ctie. Er bestaan echter een aantal treden. Chronische virus infecties, d met depressie en dit heeft zelfs en medische conditie" in de DSM- samen met anorexie in patiënten ine spiegels in plasma en leidt tot manier waarop cytokines koorts, ringen in gedrag bewerkstelligen n belang.

onen aan dat interleukine-1 β de de pre-optische hypothalamus en bevindingen werden enkele jaren "immediate early gene" c-Fos als afgifte van corticosteroiden het functioneren van het centraal raag hoe het door phagocyttaire rsenen kan beïnvloeden.

Het bestaan van de bloed-hersen barrière verhindert het binnentreden van het centraal zenuwstelsel van grote en hydrofiele peptides, zoals interleukine-1 β . Een van de manieren waarop interleukine-1 β het functioneren van het centraal zenuwstelsel zou kunnen beïnvloeden, is via aangrijpen op specifieke receptoren op neuronen in circumventriculaire organen. Dit zijn kleine organen in het midden van de hersenen waar geen bloed-hersen barrière bestaat. Een dergelijke mechanisme is ontdekt voor de stimulerende invloed van circulerend angiotensine II op vochtopname. Alhoewel interleukine-1 receptoren beschreven zijn in circumventriculaire organen, bevinden deze zich, net als in de rest van de hersenen, op cellen die deel uitmaken van het bloedvatstelsel. Dit betekent dat circulerend interleukine-1 β niet direct het functioneren van neuronen in de hersenen kan beïnvloeden. Een mogelijke verklaring voor de effecten van interleukine-1 β op het centraal zenuwstelsel is dat interleukine-1 β kleine lipofiele molekulen als prostaglandines induceert die op hun beurt de bloed-hersen barrière kunnen passeren. Hoewel een dergelijk mechanisme zeker mogelijk is, maken de tot zover gebruikte experimentele methoden een definitieve uitspraak voor of tegen deze hypothese voorlopig onmogelijk. Een uitgebreidere discussie omtrent dit punt werd in **hoofdstuk 1** gevoerd.

Dit proefschrift beschrijft de studie van een tweetal alternatieve mechanismen via welke interleukine-1 β het centraal zenuwstelsel zou kunnen beïnvloeden. Perifere peptides kunnen het functioneren van hersenen ook beïnvloeden door aan te grijpen op receptoren op perifere sensore zenuweindigingen. Cholecystokinine, bijvoorbeeld, geeft een gevoel van verzadiging na voedselopname middels activatie van cholecystokinine receptoren aanwezig op vagale zenuweindigingen. Gezien het feit dat de lever een belangrijke aftakking van de vagale zenuw ontvangt en een groot aantal phagocyttaire cellen bevat die snel interleukine-1 β kunnen aanmaken, werd in dit proefschrift de rol van de vagale zenuw in de effecten van interleukine-1 β op neuronen in de hersenen bestudeerd. De meest recente argumenten voor een rol van de vagale zenuw in de communicatie van het immuunsysteem naar de hersenen werden in **hoofdstuk 2** besproken. Anderzijds bevatten de bovengenoemde circumcentriculaire organen, maar ook de choroïde plexus, phagocyttaire cellen. De choroïde plexus is een orgaan in de hersenventrikel dat de hersenvloeistof produceert en eveneens geen functionele bloed-hersen barrière bevat. Een tweede alternatief mechanisme, bestudeerd in dit proefschrift, betreft dan ook de lokale inductie en diffusie van interleukine-1 β in de hersenen na detectie van een infectieus agens door phagocyttaire cellen in circumventriculaire organen choroïde plexus.

In tegenstelling tot koorts en de afgifte van corticosteroiden, die worden gecontroleerd door de pre-optische en neuro-endocriene hypothalamus, is in het geheel niet bekend welke

nderingen in gedrag na infectie.
erkrijgen in de centraal nerveuze
in gedrag. In alle experimenten
stig van de celmembraan van *E.*
ectie te simuleren. Dit molecuul
eukine-6 en tumor necrose factor
anorexie en depressie-achtige

nerker c-Fos en interleukine-1 β in
ride. Twee uur na injectie van
die structuren die een neuronale
Deze structuur in de hersenstam
s van de vagale zenuw. De vagale
muun systeem naar de hersenen te
uur na lipopolysaccharide injectie
ganen en choroïde plexus. In deze
A coderend voor induceerbare NO
d kan worden, gevonden. Dit wijst
buikholte interleukine-1 β aanwezig
a lipopolysaccharide injectie werd
NO synthase waargenomen in
reert dat diffusie van interleukine-
exus naar hersenweefsel pas na
van het immuun systeem naar de

de vagale zenuw een snelle
senen vormt. Hiertoe werd deze
Het bleek dat c-Fos inductie in de
sche hypothalamus alsmede in
cleus twee uur na toediening van
epressie-achtige veranderingen in
lipopolysaccharide of interleukine-
was doorgesneden belangrijk
eukine-1 β toediening was echter
gezeld van de inductie van een

prostaglandine synthetiserend enzym in het circumventriculaire orgaan van het pre-optisch gebied, het organum vasculosum laminae terminalis. Deze resultaten tonen aan dat de vagale zenuw verantwoordelijk is voor activatie van het overgrote deel van de hersenstructuren en depressie-achtige veranderingen in gedrag twee uur na toediening van lipopolysaccharide, maar geen rol speelt in de koortsrespons.

In **hoofdstuk 5** werd de diffusie van interleukine-1 β van de choroïde plexus naar hersenweefsel gesimuleerd door exogeen interleukine-1 in de laterale hersenventrikel toe te dienen. Het bleek dat interleukine-1 zich snel verspreidde in het ventrikel systeem en vervolgens het hersenweefsel binnentrad waar het bloedvaten en vezelbundels volgde. Bovendien activeerde interleukine-1 β toegediend in de laterale ventrikel neuronen in de neuro-endocriene hypothalamus en de centrale amygdala. Deze bevindingen tonen aan dat interleukine-1 β in de cerebrospinale vloeistof van de ventrikels zich verspreid in het hersenweefsel en verscheidene structuren activeert die ook actief zijn na perifere toediening van lipopolysaccharide.

De hypothese dat diffusie van endogeen geproduceerd interleukine-1 β in circumventriculaire organen en choroïde plexus naar het hersenweefsel een rol speelt in de communicatie van het immuunsysteem naar de hersenen werd vervolgens getest in **hoofdstuk 6**. Daartoe werd, na injectie van lipopolysaccharide in de buikholte, de interleukine-1 receptor antagonist toegediend in de laterale ventrikel. De interleukine-1 receptor antagonist is een van nature voorkomend molecuul dat de binding van interleukine-1 met zijn receptor verhindert. De effecten van de toediening van de interleukin-1 receptor antagonist in de laterale ventrikel op de koortsrespons, afgifte van corticosteron, depressie-achtige veranderingen in gedrag alsmede op c-Fos inductie in de hersenen werden vervolgens bestudeerd. Omdat in hoofdstuk 3 bleek dat interleukine-1 β in circumventriculaire organen en choroïde plexus pas na enkele uren actief was, werd de interleukine-1 receptor antagonist vier uur na lipopolysaccharide toegediend. Infusie van interleukine-1 receptor antagonist in de laterale ventrikel verminderde de depressie-achtige veranderingen in gedrag en blokkeerde c-Fos inductie in de centrale amygdala en bed nucleus na toediening van lipopolysaccharide in de buikholte. De koortsrespons, afgifte van corticosteron en Fos inductie in andere structuren waren onveranderd in deze dieren. Afgifte van interleukine-1 β in circumventriculaire organen en choroïde plexus gevolgd door diffusie naar hersenweefsel speelt dus een rol in de activatie van limbische structuren en depressie-achtige veranderingen in gedrag na toediening van lipopolysaccharide in de buikholte. Dit suggereert dat de centrale amygdala en bed nucleus een specifieke rol spelen in de depressie-achtige veranderingen in gedrag tijdens een infectieziekte.

Samenvattend kan worden gesteld dat er verschillende communicatie routes van het immuun systeem naar de hersenen bestaan, die onder verschillende omstandigheden een rol spelen in bepaalde responsen geassocieerd met infectieziekten. De klassieke hypothese volgens welke interleukine-1 β de synthese van lipofiele prostaglandines rondom bloedvaten stimuleert speelt een belangrijke rol in de snelle stijging van de lichaamstemperatuur. Onder dezelfde omstandigheden is echter de vagale zenuw verantwoordelijk voor de activatie van de neuro-endocriene hypothalamus en limbische structuren die respectievelijk een rol spelen in de afgifte van corticosteron en depressie-achtige veranderingen in gedrag. Afgifte van lokaal geproduceerd interleukine-1 β in de circumventriculaire organen en choroïde plexus gevold door diffusie naar het hersenweefsel is verantwoordelijk voor de activatie van limbische structuren en betrokken bij de depressie-achtige veranderingen in gedrag op latere tijdstippen na infectie. Het feit dat verschillende communicatie routes tussen het immuunsysteem en de hersenen betrokken zijn bij koorts en depressie-achtige veranderingen in gedrag suggereert dat deze gedragsveranderingen onafhankelijk van de koortsrespons worden gereguleerd. Deze constatering draagt wellicht bij tot de verdere erkenning van depressie-achtige veranderingen in gedrag als gevolg van immuunactivatie tijdens infectie- en auto-immuun ziekten, maar ook gedurende kanker en AIDS.

**D'une étude portante sur la c
cerveau.**