

OVERZICHT VAN MANIEREN HOE PARASieten HET GEDRAG VAN HUN GASTHEER BEÏNVLOEDEN

DEEL 2: ONDERZOEKSARTIKEL

Aantal woorden: 2917

Kehly Hurkens

Studentennummer: 02112864

Promotor: Prof. dr. Bruno Levecke

Promotor: Prof. dr. Edwin Claerebout

Onderdeel van de Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad master in de diergeneeskunde

Academiejaar: 2023 – 2024

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.

Voorwoord

Bij deze wil ik mijn promotor, Professor Levecke bedanken voor zijn begeleiding en de vele malen die hij mij feedback en tips heeft gegeven voor het vormgeven mijn masterproef. Ook wil ik graag mijn ouders bedanken, omdat zij altijd in mij hebben geloofd en achter mij en mijn keuzes hebben gestaan. Zonder hun en hun motiverende woorden en eeuwig vertrouwen had ik het nooit tot hier kunnen schoppen. Tot slot wil ik mijn honden bedanken die (bijna) altijd zonder tegenstribbelen de perfecte oefenpatiënt hebben gespeeld maar ook zorgde voor de nodige ontspanning tijdens mijn studie. Bedankt aan iedereen die heeft bijgedragen aan het bereiken van deze mijlpaal. Jullie steun heeft dit mogelijk gemaakt.

Samenvatting

Deze masterproef richt zich op de complexe dynamiek tussen parasieten en hun gastheren, meer bepaald hoe parasieten het gedrag van hun gastheren kunnen manipuleren om hun eigen overleving en voortplanting te bevorderen. Dit fenomeen, ook wel de ‘gedragsmanipulatie hypothese’ genoemd wordt verder uitgewerkt. Hierbij zullen verschillende methoden worden belicht, waaronder genomische- en proteomische-, neurofarmacologische- en psychoneuroimmunologische mechanismen maar ook andere methoden zoals het beïnvloeden van endocriene processen, de productie van exocriene secreties en de aanwezigheid in specifieke lokalisaties in het centraal zenuwstelsel van de gastheer. Aan de hand van voorbeelden zoals *Toxoplasma gondii* en *Glyptapanteles spp* wordt de diversiteit van de gedragsveranderingen in meer detail besproken. Dit zijn beide parasieten die in staat zijn om specifieke gedragskenmerken van hun gastheren te wijzigen, zoals het opzoeken van specifieke eindgastheren of biotopen of het bieden van bescherming tegen predatoren. Deze masterproef benadrukt niet enkel de complexiteit van de interacties, maar benadrukt ook het belang van verder onderzoek. Dit omdat het, naast het ecologisch belang van het beter begrijpen van deze interacties, mogelijks ook waardevolle inzichten kan bieden voor andere wetenschappelijke disciplines, zoals de gezondheidswetenschappen en de geneeskunde.

Kernwoorden: Gastheerdynamiek - Gedragsmanipulatie - Gedragsverandering – Parasitisme

1. Inleiding

Organismen passen zich voortdurend aan hun omgeving aan om hun overlevings- en voortplantingskansen te optimaliseren, zo ook parasieten. Een parasiet is een organisme dat leeft in of op een ander organisme (de gastheer) en voedingsstoffen of energie van de gastheer verkrijgt ten koste van deze gastheer. Parasieten kunnen verschillende vormen aannemen, zoals ééncelligen, wormen, insecten, bacteriën of zelfs planten. In de natuur komt een fenomeen voor waarbij parasieten na infectie het gedrag van hun gastheer kunnen manipuleren. Hoewel dit klinkt als iets uit een horrorfilm, is het een verschijnsel wat bij verschillende parasieten wordt teruggezien. Vooral bij parasieten met een indirecte cyclus, waarbij één of meerdere tussengastheren betrokken zijn, speelt deze gedragsverandering bij de tussengastheer een cruciale rol in het succes van de parasitaire levenscyclus. Het is namelijk essentieel voor de parasiet dat deze tussengastheer uiteindelijk wordt opgenomen door de eindgastheer om de cyclus voort te kunnen zetten.

Sommige van deze parasieten hebben ingenieuze methoden ontwikkeld om het gedrag van geïnfecteerde gastheren te beïnvloeden, vaak met als einddoel een efficiëntere transmissie van de parasiet van tussengastheer naar eindgastheer te bewerkstelligen door een hogere mate van contact te veroorzaken. Dit is bijvoorbeeld terug te zien bij *Toxoplasma gondii* (zie ook verder 3.2.1) die ervoor zorgt dat muizen (tussengastheer) katten (eindgastheer) gaan opzoeken. Dit verschijnsel wordt de ‘gedragsmanipulatie hypothese’ genoemd [1]. Naast het bevorderen van transmissie zijn er parasieten die het gedrag van de gastheer beïnvloeden voor andere doeleinden, zoals het zorgen dat de parasiet in de juiste biotoop terechtkomt of dat de geïnfecteerde gastheer fysieke bescherming biedt tegen predatoren of andere parasieten. Er zijn dus verschillende soorten uitingen van gedrag die een gastheer kan vertonen na infectie met een parasiet, het doel is echter altijd om een betere overleving van de parasiet te verzorgen. In deze masterproef zal verder worden ingegaan op de diverse methoden die parasieten inzetten om het gedrag van hun gastheren te manipuleren. Hierbij starten we met de uitleg van de gedragsmanipulatie hypothese.

2. Gedragsmanipulatie hypothese

De gedragsmanipulatie hypothese stelt dat bepaalde gedragskenmerken bij geïnfecteerde dieren worden gewijzigd als gevolg van de aanwezigheid van een parasiet. Het opmerkelijke aspect van de manipulatie is dat de parasiet slechts specifieke gedragsaspecten beïnvloedt, terwijl andere gedragingen onaangetast en normaal blijven. Verschillende parasieten zijn hiertoe in staat, een niet gelimiteerd overzicht van enkelen van deze parasieten is toegevoegd in **Bijlage 1**. Het doel van deze gedragsverandering kan variëren; het kan resulteren in een verhoogde frequentie van interactie tussen de tussengastheer en eindgastheer, wat een bevorderlijke invloed heeft op de transmissie [2]. Daarnaast kan het ook zorgen dat een parasiet terechtkomt in de geschikte biotoop voor de voortzetting van de levenscyclus van de parasiet. Of het kan de overlevingskansen vergroten, met name voor de juveniele stadia.

Parasieten kunnen zulke specifieke gedragsveranderingen veroorzaken door bijvoorbeeld bepaalde gebieden in de hersenen te beïnvloeden en diverse neurochemische en neuroimmunologische veranderingen te induceren [3]. Ondanks de brede effecten zal dit vaak resulteren in specifieke, zeer contra-intuïtieve gedragingen zoals bijvoorbeeld wordt gezien bij infecties met eerdergenoemd *Toxoplasma* (zie ook verder 3.2.1) wat ervoor zorgt dat knaagdieren katten gaan opzoeken.

Andere methoden die door de parasieten kunnen worden ingezet om het gedrag van de tussengastheer te beïnvloeden zijn bijvoorbeeld genomische- en proteomische-, neurofarmacologische en psychoneuroimmunologische mechanismen, het induceren van endocriene of exocriene veranderingen of de parasiet kan zich bevinden in specifieke lokalisaties in het zenuwstelsel waar het een effect op kan uitoefenen [4].

Naast het verhogen van de mate van transmissie kan een parasiet ook het gedrag van zijn gastheer aanpassen om bescherming te bieden aan zijn immature stadia [5]. De bescherming kan op verschillende manieren plaatsvinden. Een voorbeeld hiervan is dat een geïnfecteerde gastheer fysieke afweermechanismen inzet tegen potentiële predatoren die zich in de buurt bevinden. Dit fenomeen wordt waargenomen bij onder andere *Glyptapanteles spp.*

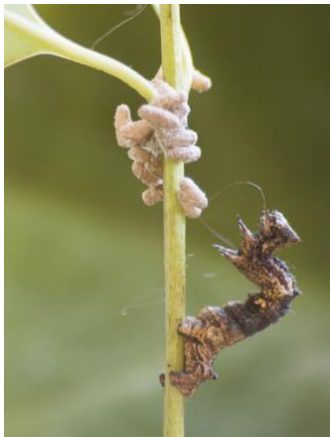


Fig 1: Een rups van *Thyrinteina leucocerae* met popstadia van de parasitaire wesp *Glyptapanteles* sp. (Uit: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002276.g001>)

Glyptapanteles spp behoort tot de familie van parasitaire wespen, die hun eieren afzetten in rupsen (o.a. *Thyrinteina leucocerae*). Nadat de wesp haar eieren in het lichaam van de rups heeft gelegd zal de rups verder gaan met zich voeden. Na ongeveer twee weken verlaten zo'n tachtig larven het lichaam van de rups, terwijl enkele larven achterblijven in de gastheer. Er wordt vermoed dat deze achterblijvende larven, met behulp van tot dusver onbekende mechanisme, het gedrag van de rups beïnvloeden. Diverse gedragsveranderingen zijn waargenomen bij de rups, waaronder het stoppen met voeden, hierdoor zal de rups niet langer actief zoeken naar voedsel en in de nabijheid van de door de larven gevormde cocons blijven [6] (**Fig 1**).

Een opmerkelijke gedragsverandering uit zich in een toename van agressieve bewegingen van de rups wanneer er predatoren of andere parasieten zich in de nabijheid van de cocons bevinden. Er zijn zelfs waarnemingen geweest waarbij de rups predatoren vastgreep met zijn monddelen [6]. Dit beschermend gedrag van de rups zorgt voor een hogere overlevingskans van de cocons.

3. Methoden

3.1 Genomische en proteomische mechanismen

Bij dit mechanisme veroorzaakt de parasiet een verandering in genexpressie, wat resulteert in een wijziging van de celfysiologie van de gastheer. In de meeste gevallen leidt dit tot de productie van stoffen die invloed hebben op second messenger systemen, zoals een toename of afname van de productie van cAMP (cyclisch adenosine monofosfaat). Deze wijzigingen beïnvloeden op hun beurt de genexpressie en/of eiwitsynthese [7]. Een cellulaire pathway die op deze manier door de parasiet beïnvloed kan worden is de apoptose pathway. Apoptose is een natuurlijk proces van gereguleerde celdood, waarbij cellen als beschermingsmechanisme als het ware 'zelfmoord' plegen. Parasieten kunnen dit proces op twee manieren beïnvloeden: ze kunnen voorkomen dat apoptose plaatsvindt in de cellen waarin ze zich bevinden, of ze kunnen apoptose induceren in cellen van de gastheer [8].



Fig 2: adulte worm van *Spinochordodes tellinii* die het lichaam van een geïnfecteerde sprinkhaan (*Meconema thalassium*) verlaat. (Uit:

Een parasiet die vermoedelijk gebruikmaakt van dit mechanisme is de haarworm (*Spinochordodes tellinii*), een parasitaire worm die voorkomt in waterige omgevingen zoals sloten of rivieren. Eerst wordt de haarworm opgenomen door verschillende landarthropoda, voornamelijk sprinkhanen (*Meconema thalassium*). Daar ontwikkelt de haarworm tot een volwassen exemplaar. Om opnieuw in een waterig milieu terecht te komen manipuleert de haarworm geïnfecteerde dieren om in het water te springen waarna de haarworm het lichaam verlaat en verder leeft als vrijlevende volwassen worm (**Fig 2**).

Uit onderzoek bleek dat deze gedragsverandering te wijten is aan het feit dat geïnfecteerde sprinkhanen worden aangetrokken door horizontaal licht, wat sterk gereflecteerd wordt in water [9]. Hoewel de exacte mechanismen achter deze aantrekkingskracht nog niet volledig begrepen zijn, is waargenomen dat de haarworm een eiwit produceert dat apoptose reguleert in het centrale zenuwstelsel van de gastheer. Het specifieke eiwit is nog niet volledig geïdentificeerd. Dit proces kan leiden tot veranderingen in chemische signalen in de hersenen, wat mogelijk deels de aantrekking tot licht verklaart [10].

3.2 Neurofarmacologische mechanismen

Sommige parasieten hebben de capaciteit om invloed uit te oefenen op stoffen die direct effect hebben op het centrale zenuwstelsel van de gastheer. Meestal betreft het neurotransmitters zoals dopamine, serotonine en octopamine [7]. Het is van belang te benadrukken dat deze neurotransmitters niet de enige zijn die beïnvloed kunnen worden en dat een parasiet vaak niet slechts één beïnvloedt maar ook invloed heeft op de concentratie van andere neurotransmitters, zij het niet in gelijke mate. In de volgende voorbeelden zal de nadruk liggen op de neurotransmitter die het sterkst beïnvloed wordt of die vermoedelijk het grootste aandeel heeft in de gedragsverandering.

3.2.1 Dopamine

Dopamine is aanwezig op verschillende plaatsen in het lichaam en beïnvloedt onder andere het limbisch systeem. Dit leidt tot een positief beloningsgevoel wat invloed kan hebben op gedrag.

Toxoplasma gondii is een ééncellige parasiet die invloed heeft op de dopamine productie. De parasiet kan tal van warmbloedige dieren infecteren en heeft katachtigen als eindgastheer.

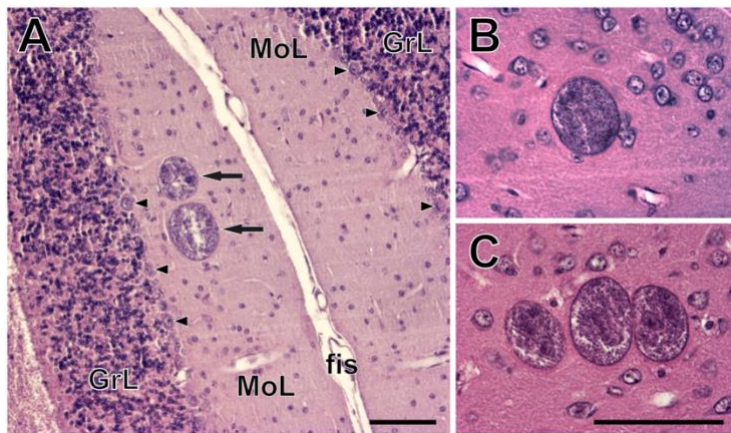


Fig 3: *T.gondii* cysten in de hersenen van geïnfecteerde muizen. (A) Enkele cysten (pijlen) in de cerebellaire cortex. Kleine pijlen wijzen naar de purkinjecellen. GrL: granulaire laag, fis: cerebellaire fissuur, MoL: moleculaire laag. (B) een enkele cyste (C) 3 cysten. (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028925.g003>)

Na infectie nestelt de parasiet in weefselcysten in spier- en zenuwweefsel van de tussengastheer (**Fig 3**). In de weefselcysten produceert de parasiet tyrosine hydroxylase, het snelheidslimiterende enzym in de dopamine-pathway. Dit resulteert in een hogere dopamineproductie na infectie. Studies bij geïnfecteerde muizen tonen gemiddeld een 15% hogere dopamineconcentratie aan in de hersenen [11].

In dit stadium komt een opmerkelijke gedragsverandering tot stand, de tussengastheer wordt namelijk aangetrokken tot kattenurine wat de kans op predatie vergroot. Andere waargenomen gedragsveranderingen omvatten: een verminderd geheugen, verminderde angst, hogere activiteit in vreemde omgevingen, sensorische aandacht tekorten en een langere reactietijd [12]. De verhoogde dopaminerge activiteit kan dus mogelijk verantwoordelijk zijn voor de waargenomen gedragsveranderingen.

3.2.2 Serotonine

Serotonine is een stimulerende neurotransmitter die stemming, zelfvertrouwen en emotie kan beïnvloeden en bijdraagt aan het gevoel van vreugde en geluk.

De parasitaire worm *Polymorphus paradoxus* heeft waarschijnlijk een invloed op deze neurotransmitter. De worm heeft een indirecte cyclus waarbij kleine vlotkreeftjes (*Gammarus lacustris*) dienen als tussengastheer en water vertebraten als eindgastheer. Geïnfecteerde vlotkreeftjes vertonen een opvallende afwijking in hun vluchtgedrag.



Fig 4: Links: geïnfecteerde vlotkreeftjes (*Gammarus lacustris*) die zich hebben vastgegrepen aan de onderzijde van een eend. Rechts: *Polymorphus paradoxus* larve te zien in de lichaamsholte van *Gammarus lacustris*. (Uit: <https://macromite.wordpress.com/>)

Allereerst wordt bij mechanische verstoring van het water een positieve fototaxis waargenomen. In plaats van wegzwemmen van het licht en schuilen in modder zwemmen de kreeftjes juist richting het licht en grijpen ze zich vast aan drijvend materiaal, waaronder dieren, waar zij doodstil blijven zitten (**Fig 4**). Daarnaast is er een chronisch fotofiele component, wat betekent dat geïnfecteerde vlotkreeftjes zich vaker aan het wateroppervlak bevinden tijdens momenten van licht. Beide gedragingen dragen bij aan een verhoogde kans van predatie door verschillende eindgastheren [13].

In een studie van Helluy en Holmes [14], waarbij verschillende neurotransmitters werden geïnjecteerd bij niet- geïnfecteerde vlotkreeftjes, werd aangetoond dat na injectie met serotonine de positieve fototaxis en het vastgrijpen aan drijvende objecten bij mechanische verstoring werden waargenomen. Dit suggereert dat het gedrag deels wordt beïnvloed door veranderingen in serotonine-pathways,

waarschijnlijk één betrokken bij het paargedrag, omdat op dat moment mannetjes zich vastgrijpen aan vrouwelijke vlotkreeftjes.

3.2.3 Octopamine

Octopamine is een neurotransmitter cruciaal voor de 'fight-or-flight' respons bij invertebraten. Het is verwant aan adrenaline bij gewervelden en heeft een gelijkaardig effect, het zorgt ervoor dat het lichaam en zenuwstelsel gereed is voor actie.



Fig 5: Cocons van de parasitaire wesp *Cotesia congregata* vastgehecht aan het lichaam van *Manduca sexta* rups. (uit: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002276.g001>)

De parasitaire wespsoort *Cotesia congregata* oefent invloed uit op octopamine. De wesp legt eieren in een rups (*Manduca sexta*), waaruit larven ontstaan die zich hier ontwikkelen. Als de larven de rups verlaten stopt deze met eten en bewegen [14] waardoor de larven ongestoord hun cocon op zijn rug kunnen bevestigen (**Fig 5**). Gedurende deze fase stijgt de octopamine-concentratie in de cerebrale ganglia en de hemolymfe van de rups [15]. Octopamine is een krachtige neuromodulator voor eetgedrag, die met motorische signalen vanuit de hersenen interfereert en zo de voedselopname vermindert [13]. Dit werd bevestigd door een daling in voedselopname bij niet-geïnfecteerde dieren na injectie met exogene octopamine.

Het exacte mechanisme achter de octopamine-stijging is nog onbekend maar waarschijnlijk gerelateerd aan een stressreactie bij de gastheer wanneer de larven het lichaam verlaten.

3.3 Psychoneuroimmunologische mechanismen

Het immuunsysteem en het centrale zenuwstelsel zijn nauw met elkaar verbonden. Cytokines geproduceerd door het immuunsysteem beïnvloeden het zenuwstelsel en veroorzaken gedragsveranderingen die geassocieerd zijn met ziek zijn, zoals bijvoorbeeld verminderde activiteit. Een parasiet kan door de hoeveelheid, de ratio of het type cytokine te beïnvloeden een meer uitgesproken ziek gedrag induceren, waardoor geïnfecteerde gastheren opvallender worden en de kans op predatie stijgt [7].

Een verhoogde cytokineproductie kan ook leiden tot ziekte-geïnduceerde anorexie waardoor de voedselopname afneemt en lichaamsherstel wordt ondersteund [16]. Parasieten kunnen het eetgedrag van de gastheer manipuleren door een overproductie van cytokines te veroorzaken, ook wel een cytokinestorm genoemd. Dit wordt waargenomen bij de hiervoor besproken *Cotesia congregata* (3.2.3), waar larven bij het verlaten van de rups een cytokinestorm veroorzaken waardoor de rups stopt met eten [16]. Dit toont ook aan dat het manipuleren van gastheergedrag meestal via een complex samenspel van factoren gaat en niet slechts één mechanisme.

3.4 Endocriene mechanismen

Parasieten zoals het krabbenzakje (*Sacculina carcini*) manipuleren de hormoonhuishouding van geïnfecteerde gastheren wat gedragsveranderingen veroorzaakt. Deze parasitaire rankpootkreeft infecteert diverse krabbensoorten. Het vrouwelijke krabbezakje dringt het lichaam binnen als wormachtige parasiet en zet zich vast ter hoogte van het achterlijf. Vertakkingen (interna) groeien uit de parasiet, infiltreren vervolgens in verschillende orgaansystemen waaronder het zenuwstelsel en scheiden stoffen af die het endocriene systeem van de krab gaan beïnvloeden [17]. Hierdoor gaat onder andere de mannelijke androgene klier in regressie, resulterend in feminisatie en onvruchtbaarheid bij mannelijke krabben [18].



Fig. 6: Het typische zakje van *Sacculina carcini* op het abdomen van een geïnfecteerde krab. (Uit: <https://nl.wikipedia.org/wiki/Krabbezakje>)

De feminisatie leidt tot een verbreding van het abdomen bij mannelijke krabben, waar het parasitaire zakje (externa) zich ontwikkelt (**Fig 6**). Dit gebeurt op dezelfde locatie als waar bij vrouwelijke krabben de eieren zich bevinden. Geïnfecteerde mannelijke krabben vertonen vervolgens vrouwelijk gedrag door voor het zakje te zorgen en deze te beschermen. Er zijn ook gevallen waargenomen waarbij de mannelijke krabben na infectie vrouwelijke paringsrituelen vertoonden.

3.5 Exocriene secreties

Sommige insecten bezitten gespecialiseerde exocriene klieren die secreties produceren die door andere dieren kunnen worden opgenomen. De rupsen van de vlinderfamilie *Lycaenidae* maken hier gebruik van. Initieel werd aangenomen dat de door de rups geproduceerde secreties hoofdzakelijk dienden als voedingsbron voor mieren, gezien hun rijke gehalte aan voedingsstoffen zoals suikers en aminozuren. Dit verklaarde waarom de mieren in de nabijheid van de rupsen bleven, wat resulteerde in een beschermingsmechanisme tegen parasieten en predatoren [19].

Een studie van Hojo (2015) over de rups *Narathura japonica* suggereert echter dat de secreties niet alleen een voedingsaspect hebben, maar ook gedragsveranderingen induceren bij mieren (*Pristomyrmex punctatus*). Na opname vertoonden de mieren verminderde locomotorische vaardigheden, wat de reden kan zijn voor hun nabijheid tot de rups. Bovendien werd een verhoogd agressief gedrag waargenomen bij mieren die de secreties hadden geconsumeerd. Analyse van de neurogene amines dopamine, serotonine en octopamine in de mierenhersenen na opname toonde een significante daling van enkel dopamine aan [20]. Dit kan het gewijzigde gedrag verklaren, gezien de rol van dopamine in locomotorische vaardigheden en agressief gedrag. Experimentele toediening van reserpine (een dopamine-inhibitor) aan een mierengroep resulteerde in vergelijkbare verminderde locomotorische vaardigheden. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de secreties dopaminerge regulatie in de mieren moduleren en daardoor invloed hebben op hun gedrag.

Na het artificieel wegnemen van de secreties blijven de mieren nog steeds in de nabijheid van de rups en beschermen deze [21], dit toont aan dat het parasitisme betreft.

3.6 Lokalisaties in het zenuwstelsel

Het centraal zenuwstelsel vormt een strategische predelictieplaats voor parasieten omdat het daar beschermd is tegen het immuunsysteem van de gastheer. Na infectie kunnen parasieten zich hier innestelen en zowel directe als indirecte effecten veroorzaken. In specifieke hersengebieden kan dit mogelijk resulteren in gedragsverandering.



Fig. 7: een geïnfecteerde mier (*Formica polyctena*) heeft zijn kaken vastgezet in een grasspriet, waardoor de kans op opname door grazende dieren toeneemt. (uit: <https://www.sci.news/biology/dicrocoelium-dendriticum-formica-polyctena-behavior-12273.html>)

Een voorbeeld is de kleine leverbot (*Dicrocoelium dendriticum*), een parasitaire platworm met een indirecte levenscyclus met mieren en slakken als tussengastheren grazende zoogdieren eindgastheren. Bij geïnfecteerde mieren wordt een gedragsverandering waargenomen waarbij de mier bij temperaturdalingen het nest verlaat, naar de top van het gras klimt en zich daar vastbijt (**Fig 7**). Deze gedragsverandering vergroot de kans dat de mier wordt opgenomen door grazende dieren. Wanneer de temperatuur overdag weer toeneemt zal de mier loslaten en terugkeren naar het nest. Dit gedrag herhaalt zich de hele zomer [22].

Na opname van leverbotlarven door de mier migreren en nestelen enkele van deze larven in specifieke hersengebieden. Één van deze larven vormt een cyste

in het suboesofagale ganglion waarbij deze cyste ongeveer 40% van het ganglion beslaat. Deze specifieke lokalisatie kan een direct mechanisme zijn voor manipulatie van de motorische activiteit en de functie van de mandibulaire spieren omdat deze regio instaat voor het aansturen van deze spieren [24] alsook eetgedrag en temperatuurwaarneming bij de mier [25].

Bij *Toxoplasma gondii* (3.2.1) wordt ook vermoed dat de lokalisatie van weefselcysten in het zenuwstelsel bijdraagt aan gedragsverandering. Hoewel deze cysten in alle hersengebieden voorkomen is de dichtheid niet homogeen. Specifiek zou de hogere besmetting van de somatosensorische cortex, de motorische cortex en de ventrale thalamuskern kunnen leiden tot motorische en coördinatieproblemen. De besmetting van de bulbus olfactorius en de visuele cortex kan leiden tot aandacht stoornissen en aangetaste sensomotorische integratie. De besmetting van de dorsale hippocampus kan cognitieve stoornissen en aangetaste ruimtelijke oriëntatie veroorzaken. De besmetting van de amygdala, de ventrale hippocampus, de nucleus accumbens en het ventrale tegmentale gebied kan leiden tot verminderd defensief gedrag en verminderde alertheid voor roofdieren [12] Zo kan *T. gondii*, door lokale dopamine-metabolismen te beïnvloeden effectief het gedrag van geïnfecteerde gastheren veranderen

4. Discussie/ conclusie

Het is belangrijk maar vaak ook moeilijk om een onderscheid te maken tussen gedrag dat specifiek door de parasiet is geïnduceerd of dat ontstaat als neveneffect van de infectie. Het is dus mogelijk dat het gewijzigde gedrag per toeval voordelig is voor de parasiet, het kan bijvoorbeeld zo zijn dat een geïnfecteerde (tussen)gastheer een hogere energiebehoefte heeft door activatie van het immuunsysteem. Hierdoor zal het in een hogere frequentie op zoek moeten naar voeding met als risico dat hij meer zichtbaar is voor predatoren en op deze manier de kans op predatie toeneemt.

Ook is het ingewikkeld om een exacte onderverdeling te maken, dit omdat gedragsveranderingen vaak ontstaan door een combinatie van factoren die de parasiet beïnvloedt. Bijvoorbeeld zoals gezien bij *Toxoplasma* spelen zowel de lokalisatie in het zenuwstelsel als de overmatige productie van dopamine een rol in het ontstaan van het afwijkend gedrag.

Hoewel de precieze mechanismen die parasieten gebruiken nog niet volledig bekend zijn wordt er nog steeds onderzoek naar gedaan. Het is te verwachten dat in de loop der jaren meer inzicht zal worden verkregen in deze mechanismen, wat ons zal helpen om de complexe interacties tussen parasiet en gastheer beter te begrijpen. Daarnaast kan het onderzoek naar parasitaire manipulatie van

gastheergedrag een waardevol platform bieden voor het verkennen van fundamentele neurologische en mentale processen. Dit kan op zijn beurt meehelpen bij onderzoeken in andere wetenschappelijke disciplines zoals de geneeskunde. Hierdoor kunnen er mogelijks nieuwe therapieën en behandeling ontwikkeld worden voor bijvoorbeeld neurologische of mentale aandoeningen. Dit onderstreept het belang van voortdurende inspanning om dit fascinerende maar complexe onderzoeksgebied verder te verkennen en te begrijpen.

5. Literatuurlijst

1. Vyas A, Kim SK, Giacomini N, Boothroyd JC, Sapolsky RM. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc Natl Acad Sci*. **2007**;104(15):6442-6447.
2. Heil M. Host Manipulation by Parasites: Cases, Patterns, and Remaining Doubts. *Front Ecol Evol*. **2016**;4. doi:10.3389/fevo.2016.00080.
3. Adamo SA, Robinson G. The strings of the puppet master: how parasites change host behavior. In: Hughes DP, Brodeur J, Thomas F, eds. *Host manipulation by parasites*. Oxford University Press; **2012**:36-53.
4. Hernandez-Caballero I, Garcia-Longria L, Gomez-Mestre I, Marzal A. The Adaptive Host Manipulation Hypothesis: Parasites Modify the Behaviour, Morphology, and Physiology of Amphibians. *Diversity*. **2022**;14(9):739.
5. Thomas F, Schmidt-Rhaesa A, Martin G, Manu C, Durand P, Renaud F. Do hairworms (Nematomorpha) manipulate the water seeking behaviour of their terrestrial hosts? *J Evol Biol*. **2002**;15(3):356-361.
6. Grosman AH, Janssen A, de Brito EF, Cordeiro EG, Colares F, Fonseca JO, et al. Parasitoid increases survival of its pupae by inducing hosts to fight predators. *PLoS One*. **2008**;3(6). doi:10.1371/journal.pone.0002276.
7. Adamo SA. Parasites: evolution's neurobiologists. *J Exp Biol*. **2013**;216:3-10.
8. James ER, Green DR. Manipulation of apoptosis in the host-parasite interaction. *Trends Parasitol*. **2004**;20(6):249-296.
9. Ponton F, Otálora-Luna F, Lefèvre T, Guerin PM, Lebarbenchon C, Duneau D, et al. Water-seeking behavior in worm-infected crickets and reversibility of parasitic manipulation. *Behav Ecol*. **2011**;22(2):392-400.
10. Biron DG, Marché L, Ponton F, Loxdale HD, Galéotti N, Renault L, et al. Behavioural manipulation in a grasshopper harbouring hairworm: a proteomics approach. *Proc Biol Sci*. **2005**;272(1577):2117-2126.
11. McConkey GA, Martin HL, Bristow GC, Webster JP. *Toxoplasma gondii* infection and behaviour - location, location, location? *J Exp Biol*. **2013**;216(Pt 1):113-9. doi:10.1242/jeb.074153.
12. Berenreiterová M, Flegr J, Kubena AA, Nemeč P. The Distribution of *Toxoplasma gondii* Cysts in the Brain of a Mouse with Latent Toxoplasmosis: Implications for the Behavioral Manipulation Hypothesis. *PLoS One*. **2011**;6(12). doi:10.1371/journal.pone.0028925.
13. Adamo SA. Modulating the Modulators: Parasites, Neuromodulators and Host Behavioral Change. *Brain Behav Evol*. **2002**;60(6):370-377.
14. Adamo SA, Shoemaker KL. Effects of parasitism on the octopamine content of the central nervous system of *Manduca sexta*: a possible mechanism underlying host behavioural change. *Can J Zool*. **2011**;78(9):1580-1587.
15. Bredlau JP, Kuhar D, Gundersen-Rindal DE, Kester KM. The Parasitic Wasp, *Cotesia congregata* (Say), Consists of Two Incipient Species Isolated by Asymmetric Reproductive Incompatibility and Hybrid Inability to Overcome Host Defenses. *Front Ecol Evol*. **2019**;7. doi:10.3389/fevo.2019.00187.
16. Adamo SA, Kovalko I, Turnbull KF, Easy RH, Miles CI. The parasitic wasp *Cotesia congregata* uses multiple mechanisms to control host (*Manduca sexta*) behaviour. *J Exp Biol*. **2016**;219(23):3750-3758.
17. Hoeg JT, Glenner H, Shields JD. Cirripedia Thoracica and Rhizocephala (barnacles). In: Rohde K, ed. *Ecology of Marine Parasites*. Blackwell Scientific; **2005**:154-165.
18. Chassard-Bouchaud C, Hubert M. On the fine structure of the regressing ecdysial glands of *carcinus maenas* L. (Crustacea Decapoda) parasitized by *Sacculina carcini* Thompson. *Cell Tissue Res*. **1976**;167(3):351-361.

19. Libersat F. Neuroparasitology of Parasite–Insect Associations. *Annu Rev Entomol.* **2018**;63:471-487.
20. Hojo MK, Pierce NE, Tsuji K. Lycaenid Caterpillar Secretions Manipulate Attendant Ant Behavior. *Curr Biol.* **2015**;25(17):2260–2264.
21. Hughes DP. Behavioral Ecology: Manipulative Mutualism. *Curr Biol.* **2015**;25(18):806-808.
22. Li C. A metabolomic- and transcriptomic-level investigation of ant brains infected with the lancet liver fluke *Dicrocoelium dendriticum* [dissertation]. Calgary, Canada: University of Calgary; **2022**.
23. Grosman AH, Janssen A, de Brito EF, Cordeiro EG, Colares F, Fonseca JO, et al. Parasitoid Increases Survival of Its Pupae by Inducing Hosts to Fight Predators. *PLoS One.* **2008**;3(6). doi:10.1371/journal.pone.0002276.
24. The wildlife trusts. Horsehair worm. <https://www.wildlifetrusts.org/wildlife-explorer/marine/worms/horsehair-worm>.
25. Berenreiterová M, Flegr J, Kubena AA, Nemeč P. The Distribution of *Toxoplasma gondii* Cysts in the Brain of a Mouse with Latent Toxoplasmosis: Implications for the Behavioral Manipulation Hypothesis. *PLoS One.* **2011**;6(12). doi:10.1371/journal.pone.0028925.
26. Macromites blog. Seeing Red & Being Blue: Polymorphus. <https://macromite.wordpress.com/2010/04/16/seeing-red-being-blue-polymorphus/>.
27. Oliver K. *Cotesia congregata* on *Meduca sexta* – *Cotesia congregata*. <https://bugguide.net/node/view/1287361>.
28. Hillewaert H. Krabbezakje. <https://nl.wikipedia.org/Wiki/Krabbezakje>.
29. Nordstrand Gasque S, Lund Fredensborg B. Expression of trematode-induced zombie-ant behavior is strongly associated with temperature. *Behav Ecol.* **2023**;34(6):960-968. <https://doi.org/10.1093/beheco/arad064>.

6. Bijlagen

Bijlage 1: Tabel van verschillende parasieten die een invloed kunnen uitoefenen op het gedrag van hun gastheer

| Parasiet | Gastheer/ tussengastheer waar de gedragsverandering plaatsvindt | Impact | Gevolg |
|-------------------------------------|--|--|--|
| Ampulex compressa | Kakkerlaken | De wesp injecteert een gif in een ganglion in de thorax van de kakkerlak wat een tijdelijke paralyse geeft. Hierna volgt een tweede injectie in een ganglion in het hoofd van de kakkerlak ter hoogte van het gebied wat instaat voor vluchtgedrag. Het gif blokkeert octopamine receptoren. Vervolgens legt de wesp eitjes in de kakkerlak. Doordat de vluchtreflex is uitgeschakeld zal deze bij de wesp blijven en zullen de larven in het lichaam groeien. | Voeding en bescherming van de larven. |
| Dicrocoelium dendriticum | Mieren | De hersenen worden na opname geïnfecteerd. Dit zorgt dat mieren naar de top van de grassprietten klimmen en zich hier vastbijten. De parasiet wordt teruggevonden in de buurt van de suboesofagale cerebrale ganglion, welke instaat voor aansturen van de monddelen van de mier. | Hogere mate van transmissie van tussen- naar eindgastheer |
| Dinocampus coccinellae | Lieveheersbeestjes | De wesp legt haar eieren in het lieveheersbeestje. Na ontwikkeling in het lichaam van het lieveheersbeestje, komt de larve naar buiten en vormt een cocon tussen de poten. Hoewel het lieveheersbeestje verlamd is maakt het nog steeds schokkende bewegingen die potentiële predatoren afschrikken. Dit fenomeen wordt veroorzaakt doordat de wesp, samen met haar eitjes, een virus genaamd het Dinocampus coccinellae paralysis virus (DcPV) injecteert | Bescherming van de popstadia |

| | | | |
|--|------------|---|---|
| | | dat de hersenen van het lieveheersbeestje aantast. | |
| <i>Dracunculus medinensis</i> | Mensen | Na infectie migreert de worm naar de oppervlakkige huid en vormt hier een blaas. Dit zorgt voor een branderig gevoel waardoor de kans toeneemt dat een besmette eindgastheer in het water gaat. Hier zal de worm vrijkomen en zijn cyclus verder zetten. | De parasiet komt in de juiste biotoop terecht |
| <i>Glyptapanteles sp.</i> | Rupsen | De wesp legt haar eieren in de rups. Als de larven zijn uitgekomen en ontwikkelt gaan zij zich door de rups naar buiten eten en zullen zij een cocon maken in de buurt van de rups. De rups stopt met eten en verplaatsen en gaat de cocons beschermen tegen predatoren. | Voeding van de larven en bescherming van de popstadia. |
| <i>Hymenoepimecis argyraphaga</i> | Spinnen | De larve zit vastgehecht aan het abdomen van de spin en beïnvloedt de spin op een manier dat deze een afwijkend web zal maken wat de cocons ondersteunt. | Bescherming van de popstadia |
| <i>Leucochloridium paradoxum</i> | Slakken | De parasitaire worm infecteert de tussengastheer. De sporocysten gaan naar de tentakels, deze worden gevuld zodat zij niet langer ingetrokken kunnen worden. De sporocysten zijn felgekleurd en zorgen voor een pulserende beweging. Dit trekt vogels aan doordat het lijkt op een rups. Ook zal de rups migreren naar hogere delen in bomen waar deze meer opvalt voor vogels. | Hogere mate van transmissie van tussen- naar eindgastheer |
| <i>Narathura Japonica</i> | Mieren | De rups scheidt een secret uit wat de mieren vervolgens opnemen. De mieren zullen hierom de rups beschermen tegen parasieten en mogelijke predatoren. Het secret maakt dat de mieren agressiever zijn en zorgt ook dat zij bij de rups blijven. | Hogere overlevingskans van de rups |
| <i>Pseudacteon sp.</i> | Vuurmieren | Eitjes worden gelegd in de thorax van de mier. De eerste | |

| | | | |
|---------------------------------------|------------------------------------|---|--|
| | | <p>larvaire stadia migreren naar de kop en voeden met hemolymfe, spier- en zenuwweefsel van de mier. Uiteindelijk zijn de volledige hersenen opgenomen door de larven en de mier loopt weg van de kolonie. Na 2-4 weken wordt een enzym geproduceerd wat zorgt dat het hoofd van de mier loslaat. Hierin zullen de larven nog 2 weken ontwikkelen voor ze naar buiten komen</p> | <p>Voeding en bescherming larvaire stadia</p> |
| <i>Sacculina carcini</i> | Krabben | <p>De aanwezigheid van de parasiet zorgt voor inhibitie van ontwikkeling van de gonaden van de krab. Ook zullen de mannelijke krabben vrouwelijke kenmerken en gedragingen vertonen. Zo zullen zij de zak met eitjes onder het abdomen beschermen zoals vrouwtjes dat doen bij hun eigen eitjes.</p> | <p>Bescherming van de eitjes</p> |
| <i>Spinichordodes tellinii</i> | Sprinkhanen, krekels | <p>Na infectie zal de tussengastheer meer geneigd zijn om in een waterig milieu, zoals een rivier of sloot te springen. De hypothese is dat na infectie de parasiet het orgaan aantast wat instaat voor lichtperceptie, waardoor de sprinkhaan wordt aangetrokken tot horizontaal gepolariseerd licht wat sterk gereflecteerd wordt in water.</p> | <p>De parasiet komt in de juiste biotoop terecht</p> |
| <i>Toxoplasma gondii</i> | (kleine) warmbloedige vertebraten. | <p>De parasiet infecteert de tussengastheer en er worden cysten gevormd in de hersenen die het enzym tyrosine hydroxylase produceren. Dit is het limiterend enzym voor dopamine productie. Er is een verandering in het gedrag waardoor de tussengastheer aangetrokken wordt door de geur van urine van katten en zo eerder gebieden met katten zal opzoeken.</p> | <p>Hogere mate van transmissie van tussen- naar eindgastheer</p> |