

Impact of stress exposure and pharmacological intervention on a mouse model of Alzheimer's disease

Citation for published version (APA):

Sierksma, S. R. (2012). *Impact of stress exposure and pharmacological intervention on a mouse model of Alzheimer's disease*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20121220ss>

Document status and date:

Published: 01/01/2012

DOI:

[10.26481/dis.20121220ss](https://doi.org/10.26481/dis.20121220ss)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

The neurodegenerative disorder Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, yet its etiology remains to be elucidated. Although genetic research has greatly aided the search for the etiopathogenesis of this disorder, genetic factors alone cannot account for the vast majority of AD patients. It has become increasingly clear that other factors, such as the environment, may play a crucial role in driving the onset and/or progression of AD. Within this thesis it was explored how exogenous factors, such as stress exposure or treatment with pharmacological agents, can affect the phenotypical expression of AD-related symptoms and neuropathology by using the APP^{swe}/PS1 Δ E9 mouse model of AD.

Chapter 1: A general introduction was provided on AD, including a historical overview on its discovery, its symptoms and neuropathology, and the current treatment options. In addition, the mechanism of action of phosphodiesterase inhibitors (PDE-Is) were discussed and their use as potential therapeutic agents for AD. Moreover, the concept of gene-environment interactions (GxE) was explored, which could provide novel insights into AD's pathophysiology. Finally, this chapter provided the aims and outline of this thesis.

Chapter 2: This chapter reviewed the existing literature on GxE research in AD, by exploring the impact of environmental exposure on the onset and progression of AD, both in epidemiological settings as well as in mouse models of AD. It was concluded that studying the effects of environmental exposures in humans is troubled by the long time-window between exposure and onset of AD symptoms and the heterogeneity of the study population. These factors could be (partially) eliminated in mouse models of AD as their controlled experimental setting allows us to study both the interactive and independent effects of genes and environment. However, the high degree of variability in research set-up in animal research made it challenging to draw firm and general conclusions about the impact of different environmental exposures on AD onset and progression. Despite these methodological challenges, this chapter suggested that moving towards a GxE approach in AD research may provide novel insights into the biological underpinnings of this disorder.

Chapter 3: As major depression has shown to be an independent risk factor for developing AD later in life, this chapter explored the interaction between AD and major depression. Its focus lied on the similarities between both illnesses in neuromorphological alterations and the (interactive) role of the serotonergic system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in this respect.

Chapter 4: Here, the long-term effects of prenatal stress were explored on the progression of AD-related behavior and neuropathology in both male and female APP^{swe}/PS1 Δ E9 offspring at 6 months of age. The results indicated highly sex-specific effects, with prenatally stressed males showing spatial memory deficits, while prenatally stressed female mice exhibit a relative improvement of spatial memory, but also more depressive-like behavior. In

terms of neuropathological alterations it was demonstrated that female mice had a decreased hippocampal plaque load after prenatal stress, while male neuropathology remained unaltered. As prenatal perturbations are likely to mediate their effects via alterations in epigenetic regulation, the levels of various DNA methylation markers, such as DNA methyltransferase 3a, 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine were also assessed, but appeared not to be alternatively regulated after prenatal stress exposure. In addition, several sex differences were observed independent of prenatal stress exposure, with female APPswe/PS1 Δ E9 mice showing more spatial memory deficits and higher hippocampal plaque load than male mice of the same age. It was concluded that prenatal stress exposure impacted on the behavioral phenotype and neuropathology of APPswe/PS1 Δ E9 mice in a sex-specific manner. Furthermore, it was suggested not to overlook the impact of sex-specific responses to environmental exposures when investigating gene-environment interactions in AD.

Chapter 5: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has been postulated as a neurophysiological link between AD and major depression. It was reported in chapter 4 that female APPswe/PS1 Δ E9 mice exposed to prenatal stress exhibited more depressive-like behavior. Considering the role of BDNF in depressive-like behavior and its interactions with amyloid- β , chapter 5 explored the effect of prenatal stress on the BDNF signaling pathway, including mature BDNF (mBDNF) proBDNF and their respective receptors, and the levels of soluble amyloid- β . Our research indicated that prenatal stress tended to lower mBDNF protein levels in the hippocampus, but only in female mice, who also demonstrated more depressive-like behavior. Moreover, APPswe/PS1 Δ E9 female mice in general had higher levels of proBDNF and soluble amyloid- β than their male counterparts. These findings suggested that BDNF signaling and amyloid production are sex-dependent, which may shed a new light on the selective vulnerability of women to develop both major depression and AD.

Chapter 6: In this chapter the efficacy of phosphodiesterase type 2 inhibitor (PDE2-I) BAY60-7550 was explored on the cognitive function and neuropathology of APPswe/PS1 Δ E9 mice. BAY60-7550 can prevent the break-down of second messengers cyclic AMP (cAMP) and cyclic GMP (cGMP), thereby stimulating intracellular signaling, the phosphorylation of cAMP response element-binding (CREB) protein and ultimately the formation of long-term potentiation; the proposed neurophysiological correlate of memory. The memory-enhancing effects of PDE2-I had already been demonstrated in adult and aged rodents, yet not in mouse models of AD. Chronic treatment of male APPswe/PS1 Δ E9 mice with BAY60-7550 resulted in improvements of spatial memory performance, without altering affective behavior. The underlying neurophysiological mechanisms of this memory improvement remain to be elucidated as no role for alterations in plaque load, levels of phosphorylated CREB, density of synaptophysin-immunoreactive presynaptic boutons (SIPBs) or BDNF levels in the hippocampus could be demonstrated. It was concluded that

BAY60-7550 could be considered a promising therapeutic agent for the enhancement of memory, considering its ability to improve memory performance even after onset of pathology.

Chapter 7: The effects of chronic treatment of APP^{swe}/PS1 Δ E9 mice with the novel PDE4D-I GEBR-7b were investigated in this chapter. The results indicated that 3 weeks of GEBR-7b treatment at 5 months of age, could enhance long-term spatial memory performance in 7-month-old APP^{swe}/PS1 Δ E9 mice. To explore the underlying biochemical mechanisms of this memory improvement, concentrations of hippocampal CREB phosphorylation, BDNF, amyloid- β , tau, GSK3 β and postsynaptic densities were investigated. No structural alterations in any of these markers could be demonstrated after 3 weeks of GEBR-7b treatment, despite the observed behavioral changes. It was concluded that PDE4D inhibition could be considered a novel therapeutic options in the treatment of AD and other dementias, although the precise mechanisms of action remain to be defined.

Chapter 8: A history of antidepressant drug use can decrease the risk of developing AD and has shown to be beneficial for cognitive function in both major depression as well as AD patients. To investigate how antidepressants can affect the development of AD, 5-month-old APP^{swe}/PS1 Δ E9 mice were treated with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. Surprisingly, it was discovered that 45% of APP^{swe}/PS1 Δ E9 mice treated with fluoxetine displayed seizure behavior and that these mice were more likely to die prematurely. Although spontaneous behavioral seizures and EEG-recorded spontaneous epileptic discharges had been described before in this mouse model, the observation that this behavior could be induced by exogenous factors, such as SSRI treatment, was new. Fluoxetine has proconvulsive properties, yet is regularly prescribed to AD patients, who already have an increased susceptibility to develop epilepsy. This chapter suggested that one should be cautious when prescribing fluoxetine to AD patients and that its use should be monitored carefully.

Chapter 9: In the final chapter, all the findings of this thesis were summarized and discussed. It was concluded that chronic (developmental) stress exposure can permanently impact on the manifestation of AD-related symptoms and neuropathology. In addition, given the high degree of sex-specific effects, it was recommended that the effects of environmental exposure should be tested in both sexes as the impact may be profoundly different. Pharmacological intervention can have, depending on the agent, both protective as well as detrimental effects on AD progression. PDE inhibition could be considered a novel treatment strategy for AD, although more research will be needed to specify its mechanism of action and to elucidate its efficacy in the human population. Treatment with fluoxetine, however, should be considered with caution for AD patients. All in all, it was concluded that although many advances have been made in understanding the biological mechanisms underlying AD, many questions remain unanswered.

Vereenvoudigde samenvatting

Achtergrond en doelstelling

De ziekte van Alzheimer (AD) is een neurodegeneratieve ziekte, die momenteel 4.2 miljoen Europeanen treft en er wordt geschat dat dit aantal over de komende 20 jaar met 40% zal toenemen. Echter, de oorzaak van deze ziekte is nog altijd onbekend, wat de ontwikkeling van nieuwe medicijnen ernstig stagneert.

De symptomen van patiënten met AD zijn onder meer geheugenverlies, taalproblematiek, het onvermogen complexe handelingen uit te voeren, het onvermogen personen of voorwerpen te herkennen en problemen in zogeheten executieve functies (bijvoorbeeld plannen en organiseren). Om te komen tot een waarschijnlijkheidsdiagnose AD moeten deze symptomen dusdanig ernstig zijn dat ze het sociale en/of professionele leven van de patient beperken. De ziekte wordt echter bovenal gekenmerkt door bepaalde veranderingen in de hersenen. De diagnose AD kan dan ook pas met volledige zekerheid gesteld worden nadat er autopsie is verricht op de hersenen na overlijden en de aanwezigheid van deze hersenveranderingen, of neuropathologie, wordt vastgesteld.

De neuropathologie van AD behelst een inkrimping van het hersenvolume als gevolg van het verlies van hersencellen, ofwel neuronen, en het verlies van contactpunten tussen neuronen, genaamd synapsen. Daarnaast wordt het gekenmerkt door de aanwezigheid van eiwitophopingen in en tussen de cellen, die de signaaloverdracht tussen neuronen bemoeilijken. Er zijn twee soorten eiwitophopingen: intracellulaire tangles bestaande uit het eiwit tau en extracellulaire plaques bestaande uit het eiwit amyloid- β ($A\beta$). Tau is normaal verantwoordelijk voor het stabiliseren van het celskelet, maar verandert bij AD door nog onbekende redenen van vorm en kan daardoor niet langer deze functie uitoefenen. Het veranderde tau eiwit stapelt zich op en vormt kluwen binnen de cel, wat uiteindelijk resulteert in het afsterven van de cel. Het eiwit $A\beta$ wordt gevormd vanuit een groter eiwit genaamd amyloid precursor protein (APP), dat als gevolg van bepaalde enzymen (o.a. β -secretase en γ -secretase) wordt opgeknipt tot een kleiner fragment, genaamd $A\beta$. Hoewel dit proces bij gezonde mensen ook plaatsvindt, is er bij AD patiënten een overmaat in $A\beta$ productie en een tekort aan opruiming van dit eiwit, waardoor er grote hoeveelheden $A\beta$ aanwezig zijn in de hersenen. Zodra $A\beta$ zich buiten de cel bevindt, heeft het de neiging om zich op te hopen en dit leidt tot de aanwezigheid van $A\beta$ plaques in de hersenen van AD patiënten.

Genetisch onderzoek heeft ons geleerd welke genen betrokken zijn bij deze processen en dat mutaties in deze genen bij mensen kan leiden tot het onherroepelijk ontwikkelen van dementie. Bij AD zijn er mutaties gevonden in de genen voor APP, preseniline 1 (PS1) en preseniline 2 (PS2), allemaal betrokken bij productie van $A\beta$. Mensen met deze mutaties hebben de familiale vorm van AD, maar vormen minder dan 2% van de AD populatie. De overige AD patiënten hebben de zogenaamde sporadische vorm, waarbij de oorzaak meestal niet bekend is. Onderzoek naar de functie van deze AD genen heeft voor veel nieuwe inzichten in het ziekteproces gezorgd, maar kan het ontstaan van de sporadische gevallen helaas niet verklaren. Hierin is wellicht een rol voor de omgeving weggelegd.

Het is bekend dat de omgeving een grote invloed kan hebben op het ontwikkelen van AD. Zo kan hoge blootstelling aan bepaalde metalen of pesticiden en het oplopen van hersentrauma de kans op AD vergroten, en hebben een mediterraans dieet en fysieke activiteit juist een risicoverminderend effect. Voor dit proefschrift is het feit dat stress en stress-gerelateerde stoornissen, zoals depressie, ook de kans op het ontwikkelen van AD kunnen verhogen, van bijzonder belang. Zo kan een geschiedenis van depressieve episodes de kans op AD ontwikkeling tot twee keer toe verhogen, wat kan leiden tot een versnelde cognitieve achteruitgang en meer aanwezigheid van AD-gerelateerde pathologie in de hersenen, vergeleken met patiënten zonder deze geschiedenis. In **Hoofdstuk 2** van het proefschrift wordt uitgebreid aandacht besteedt aan de grote verscheidenheid aan omgevingsfactoren die bijdragen aan de kans op het ontwikkelen van AD.

Daarnaast wordt er in Hoofdstuk 2 ook aandacht geschonken aan een nieuw concept binnen het psychiatrisch onderzoek, namelijk gen-omgevingsinteracties. Het is duidelijk dat zowel genen als de omgeving individueel de kans op het ontwikkelen van AD kunnen beïnvloeden. Echter blijkt ook dat genen en omgeving kunnen interacteren om zo synergistisch te kunnen bijdragen aan de ziekteontwikkeling. Het bestuderen van deze gen-omgevingsinteracties (GxE), waarbij het effect van het een afhankelijk is van de aanwezigheid van het ander, zou nieuwe inzichten kunnen vergaren over het ontstaan van AD. Dit GxE concept vormt de basis van het onderzoek binnen dit proefschrift.

Om AD te bestuderen maakt men gebruik van diermodellen, met name van muismodellen. Deze muismodellen zijn veelal gebaseerd op de mutaties in APP, PS1 en PS2 die bij mensen met familiale AD zijn gevonden. Door het genoom van de muis te veranderen, en bijvoorbeeld deze menselijke AD mutaties in te voegen, kunnen we een model voor AD genereren waarbij de muis ook A β plaques ontwikkelt en geheugenproblematiek laat zien. In dit proefschrift hebben wij gebruik gemaakt van het APP^{swe}/PS1 Δ E9 muis model, dat dus zowel een mutatie op APP als op PS1 bevat, waardoor het op jongere leeftijd (vanaf ongeveer 6 maanden oud) neuropathologie en geheugenverlies ontwikkelt.

Het hoofddoel van dit proefschrift was te bestuderen hoe veranderingen in de omgeving kunnen bijdragen aan het ontstaan en de ontwikkeling van AD. Specifieker nog, wij hebben onderzocht hoe externe factoren, zoals blootstelling aan chronische stress en farmacologische middelen, de manifestatie van de ziekte zou beïnvloeden. Als uitkomstmaten hebben wij gekeken naar veranderingen in gedrag en de neuropathologie.

Dit proefschrift is opgedeeld in twee delen, waarbij het eerste deel zich richt op stress als risicofactor voor AD en in het tweede deel de effecten van farmacologische middelen op de progressie van AD worden beschreven.

Deel 1: Stress als risicofactor voor AD

Deel 1 van dit proefschrift behandelt welke effecten de chronische blootstelling aan stress heeft op het ontstaan en de ontwikkeling van AD-gerelateerde cognitieve achteruitgang en neuropathologie. Aangezien onderzoek heeft aangetoond dat depressie, een veelvoorkomend stress-gerelateerd ziektebeeld, een risicofactor kan zijn voor het ontwikkelen van AD, wordt deze ziekte-interactie verder uitgediept in **Hoofdstuk 3**. Hierin worden de gelijkenissen beschreven tussen de twee ziektebeelden op het gebied van hersenveranderingen en welke (interactieve) rol het serotonerge systeem (een neurotransmitter, of signaalmolecuul in de hersenen) en de dysfunctie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (betrokken bij de regulatie van stresshormoonafgifte in het lijf) hierin spelen.

In **Hoofdstuk 4** en **5** worden de empirische experimenten van dit proefschrift beschreven waarin is onderzocht hoe stress tijdens de zwangerschap kan bijdragen aan het ontwikkelen van AD op de lange termijn. Het is bekend dat verstoringen tijdens de prenatale periode een kritieke invloed kunnen hebben het ontwikkelen van psychiatrische ziektebeelden bij het nageslacht, waaronder depressie. Dit wordt waarschijnlijk bewerkstelligd door veranderingen in epigenetische controle van gen-expressie. Bij het vertalen van genen naar functionele eiwitten kan de mate van deze vertaling beïnvloed worden door epigenetische processen als DNA methylering (het toevoegen van een methylgroep aan DNA moleculen, waardoor het DNA minder goed valt af te lezen). Epigenetische processen zijn van essentieel belang in de normale ontwikkeling van de foetus maar waarschijnlijk ook in het mediëren van het ontwikkelen van ziekte of gezondheid op volwassen leeftijd. Er kan daarom verondersteld worden dat verstoringen tijdens de zwangerschap via epigenetische regulatie langdurige effecten kunnen hebben op de ontwikkeling van AD-gerelateerd gedrag en neuropathologie op latere leeftijd.

Vanuit dit concept werd er stress toegebracht aan zwangere muizen, door hen op meerdere tijdstippen per dag in hun bewegingsruimte te beperken gedurende de eerste week van de zwangerschap. Op basis van eerdere studies met chronische stress tijdens de puberteit en de volwassenheid werd er gehypothetiseerd dat ook deze vorm van stress zou leiden tot een versnelling van de cognitieve achteruitgang en verhoogde expressie van AD-gerelateerde neuropathologie en dat dit gemedieerd zou worden via veranderingen in epigenetische regulatie. Deze effecten werden bekeken in zowel mannelijk als vrouwelijk APP^{swe}/PS1 Δ E9 nageslacht.

Onze data toonde aan dat prenatale stress (PS) sterke geslachtsafhankelijke effecten veroorzaakt. Mannelijke APP^{swe}/PS1 Δ E9 muizen die PS hebben gehad vertoonden met name cognitieve problematiek, zoals verminderd ruimtelijk geheugen, en een verstoorde hypothalamus-hypofyse-bijnier-as functie. Echter, de neuropathologie en de regulatie van brain-derived neurotrophic factor (BDNF, een zenuwstelstimulerend eiwit dat zowel cognitieve als emotionele processen kan beïnvloeden) bleef onveranderd na PS in mannelijke APP^{swe}/PS1 Δ E9 muizen. Daarentegen duiden onze resultaten aan dat in

vrouwelijke APP^{swe}/PS1 Δ E9 muizen PS juist leidde tot meer depressief-achtig gedrag en een relatieve bescherming tegen cognitieve achteruitgang. In lijn met dit laatste vertoonden PS vrouwtjes een onverwachte vermindering in de hoeveelheid A β plaques in de hippocampus, een structuur die betrokken is bij leer- en geheugenprocess. Daarnaast hadden deze vrouwtjes een verstoring in hun BDNF signalering, een bevinding die ook gezien wordt bij patiënten met depressie. De hypothese dat hervormingen in epigenetische regulatie ten grondslag zouden liggen aan deze gedragsveranderingen kon niet bevestigd worden door onze resultaten.

Naast deze sekse-afhankelijke effecten van PS lieten onze data ook zien dat er in het algemeen al grote sekse-verschillen bestaan in dit muismodel. Vrouwelijke APP^{swe}/PS1 Δ E9 muizen hebben in vergelijking met mannelijke muizen van dezelfde leeftijd meer cognitieve problemen en meer neuropathologie. Geslachtshormonen spelen mogelijk een rol bij deze verschillen.

Deel 2: Effecten van farmacologische interventie

In deel 2 zijn de effecten op gedrag en neuropathologie onderzocht van twee typen farmacologische middelen, namelijk phosphodiesterase (PDE) remmers en het antidepressivum fluoxetine.

PDE remmers

Zowel acute als chronische behandeling met PDE remmers heeft in het verleden aangetoond dat deze middelen geheugenverbeterende effecten hebben. Maar wat is nu de werking van deze middelen? Zodra een neuron input krijgt, leidt dit tot een aaneenschakeling van intracellulaire signalen door activering van signaalmoleculen. De nucleotiden cAMP en cGMP zijn hier twee voorbeelden van die aan het begin van deze signaalcascade staan. Hun activatie kan uiteindelijk leiden tot het activeren van genexpressie en de afgifte van nieuw gevormde eiwitten, waarmee vele intracellulaire processen beïnvloed kunnen worden. Een van die processen is het verbeteren van de signaaloverdracht tussen twee hersencellen, iets wat lange-termijn potentiatie wordt genoemd en waarvan gedacht wordt dat dit het cellulaire substraat is van geheugen. Onder normale omstandigheden worden de nucleotiden cAMP en cGMP snel afgebroken door PDE's, een proces dat door de PDE remmers tegengegaan kan worden. Toediening van PDE remmers kan dus uiteindelijk leiden tot een verhoogde activatie van de genoemde intracellulaire signaalcascades en een grotere kans op het totstandkomen van het cellulaire geheugen.

Er zijn vele types en subtypes PDE's, waarvan een aantal specifiek tot expressie komen in die hersengebieden die betrokken zijn bij leer- en geheugenprocessen. Door het gebruik van twee specifieke PDE remmers, namelijk een PDE2 en een PDE4D remmer, hebben wij onderzocht in hoeverre deze farmacologische middelen ook in staat zouden zijn tot

geheugenverbetering in een model voor AD. De resultaten hiervan staan beschreven in **Hoofdstuk 6** en **7**.

Ons onderzoek toonde aan dat chronische behandeling met zowel de PDE2 remmer als de PDE4D remmer kan leiden tot geheugenverbetering in APP^{swe}/PS1 Δ E9 muizen. De bevinding dat deze effecten ook bereikt kunnen worden na het intreden van neuropathologie in de muizen, toonde aan dat deze middelen ook geschikt zouden zijn voor AD patiënten. Patiënten worden immers ook pas behandeld nadat de diagnose AD wordt gesteld, terwijl de neuropathologie dan al in grote mate aanwezig is. Via welke mechanismes de geheugenverbeterende effecten worden bewerkstelligd, dient in toekomstig onderzoek verder te worden onderzocht, aangezien onze resultaten daar op dit moment geen uitsluitel over geven.

Fluoxetine

Veel AD patiënten ontvangen naast hun cognitieverbeterende medicijnen ook antidepressiva om het hoofd te bieden aan de gedragsmatige en psychologische symptomen geassocieerd met dementie, waaronder agressie, apathie en depressie. In **Hoofdstuk 8** hebben wij onderzocht in hoeverre de chronische toediening (21 dagen) van het antidepressivum fluoxetine, een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI), een positief effect zou hebben op AD-gerelateerde geheugenverslechtering en neuropathologie in APP^{swe}/PS1 Δ E9 muizen. Verrassend genoeg bleek dat bijna de helft van de APP^{swe}/PS1 Δ E9 dieren behandeld met fluoxetine gedrag ontwikkelde dat sterk leek op epileptische aanvallen. Daarnaast werd er binnen dezelfde groep een bovengemiddelde sterftegraad geobserveerd. Na 17 dagen werd omwille van ethische redenen besloten de behandeling van deze dieren vroegtijdig te staken. Statistische analyse toonde aan dat zowel het APP^{swe}/PS1 Δ E9 genotype als fluoxetine behandeling significante voorspellers waren voor het ontwikkelen van epileptische aanvallen. Daarnaast bleek het hebben van deze aanvallen, het APP^{swe}/PS1 Δ E9 genotype en de fluoxetine behandeling het vroegtijdig overlijden van de muizen significant te kunnen voorspellen.

Uit de literatuur bleken veel aanwijzingen te komen die deze data kunnen verklaren. Zo zijn epileptisch gedrag en epileptische hersenactiviteit al eerder gerapporteerd voor dit muismodel, maar bleek onze bevinding dat het geïnduceerd kon worden door een externe factor de eerste in zijn soort te zijn. Daarnaast duidde de literatuur aan dat fluoxetine zowel anti- als pro-convulsief kan werken, afhankelijk van de dosering. Ook werd duidelijk dat fluoxetine zich makkelijk in het lichaam kan opstapelen waardoor er, wellicht in combinatie met een veranderd metabolisme in APP^{swe}/PS1 Δ E9 muizen, hoge concentraties zouden hebben kunnen ontstaan die mogelijk de epileptische aanval hebben opgewekt.

Men moet zich realiseren dat AD patiënten een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van epilepsie. Naar onze mening is voorzichtigheid dan ook geboden wanneer men fluoxetine voorschrijft aan AD patiënten, omdat de proconvulsieve eigenschappen van

dit middel in combinatie met de epileptische gevoeligheid van deze patientgroep de ontwikkeling van epileptische insulten zouden kunnen opwekken.

Algemene conclusie

In het algemeen kan worden geconcludeerd dat veranderingen in de omgeving daadwerkelijk de expressie van AD-gerelateerde cognitieve achteruitgang en neuropathologie kunnen beïnvloeden. Echter heeft ons onderzoek aangetoond dat deze effecten sterk geslachtsafhankelijk kunnen zijn. Men dient met deze bevinden rekenschap te houden wanneer men onderzoek doet naar effecten van omgevingsfactoren in muismodellen van AD, aangezien dit van grote invloed kan zijn op de uitkomstmaten. Daarnaast laat ons onderzoek zien dat veranderingen in het gedrag niet altijd gepaard gaan met veranderingen in neuropathologie, wat nogmaals de complexiteit benadrukt van de hersenen en de manier waarop ze hun functies uitoefenen. Ondanks de noodzaak voor aanvullend onderzoek om de onderliggende mechanismes te ontdekken, kan er gesteld worden dat PDE remmers een nieuw middel zouden kunnen worden in de behandeling van AD. Daarentegen zou het gebruik van fluoxetine door AD patienten op zijn minst goed gemonitord moeten worden.

In 1906 werd door Alois Alzheimer AD voor het eerst herkend als een afzonderlijke psychiatrische ziekte met interessante hersenveranderingen. Nu, meer dan 100 jaar na zijn eerste ontdekking, hebben wij vele nieuwe inzichten vergaard in de ziekteprocessen die een rol spelen bij het ontstaan van deze ziekte. Laten wij er naar streven dat het niet nog eens 100 jaar zal duren voordat de vele onopgeloste vragen, die uiteindelijk zullen leiden tot het vinden van een geneesmiddel voor dit fascinerende ziektebeeld, beantwoord kunnen worden.

