

# Prenatal stress and adult psychopathology

Citation for published version (APA):

van den Hove, D. L. A. (2006). *Prenatal stress and adult psychopathology*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20060427dh>

## Document status and date:

Published: 01/01/2006

## DOI:

[10.26481/dis.20060427dh](https://doi.org/10.26481/dis.20060427dh)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

A growing body of evidence indicates that alterations in the fetal environment can have long-term consequences on metabolic and endocrine functioning in postnatal life. Accordingly, adverse life events or mood disorders experienced by pregnant women may be reflected upon the developing fetus, generally resulting in an increased risk for psychopathology in later life. However, the exact mechanisms accounting for the effects of prenatal stress (PS) are still unclear. Consequently, an appropriate strategy for attenuating the impact of prenatal maternal stress is lacking. By exposing pregnant rats to restraint stress during the last week of gestation we showed that PS has significant short- and long-term consequences on offspring development.

PS Fischer 344 offspring showed lower birth weights as well as increased basal and stress-induced plasma levels of corticosterone soon after birth, and a disrupted neonatal brain development. For example, PS was associated with impaired brain cell proliferation and increased caspase-3-like activity within the neonatal hippocampus. In addition, hippocampal BDNF and S100B (neurotrophic factor) levels were reduced just after birth. Developmental alterations like these may contribute to an increased risk for psychopathology in adulthood (*Chapters 2 and 3*).

Further, PS in Fischer 344 rats resulted in lower 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in the ventral hippocampus, and area related to emotional processing, whereas the dorsal hippocampus, responsible mainly for learning and memory processes, was not affected. In addition, hippocampal 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding was not altered by PS (*Chapter 4*).

In adult male Sprague-Dawley rats, PS was associated with an increase in anxiety- and depression-related behavior, whereas females were largely unaffected. Male PS offspring also exhibited increased basal plasma corticosterone levels, whereas PS offspring of either gender failed to show an adequate response to stress, with lower stress-induced corticosterone levels as compared to controls. Interestingly, male birth weight seemed to be a useful predictive marker for adult psychopathology (*Chapter 7*).

Behavioral effects of PS were not always clear cut in adult male Fischer 344 rats. If left undisturbed after birth, PS males demonstrated increased anxiety- and depression-related behavior. Conversely, PS males showed lower stress-induced plasma corticosterone levels and exhibited less anxious behavior as compared to control offspring after a short period of postnatal stress. These findings are in line with the 'predictive adaptive response' (PAR)

hypothesis, which postulates that a growing fetus tries to predict the environment it is likely to be born into in order to have an optimal chance of survival in that environment (*Chapters 5 and 6*).

Of a different nature, were the effects of maternal paroxetine treatment. The antidepressant paroxetine was administered in order to reduce the effects of prenatal maternal stress, through a positive effect on the pregnant dam. Unexpectedly, it induced neonatal mortality in the vast majority of newborn pups, most likely due to neonatal withdrawal effects and serotonin toxicity (*Chapter 8*).

**In conclusion**, the present work stresses the importance of the fetal environment in relation to adult psychological health, and specifically in relation to mood disorders. Clinical practice should become more aware of this phenomenon. Until proper pharmaceutical strategies have been designed, an adequate nutrient supply and psychosocial support to the pregnant woman are advisable. SSRIs, and especially paroxetine, should be cautiously used in the treatment of mood disorders in pregnant women.

## Samenvatting

Veranderingen in de foetale leefomgeving kunnen verstrekkende gevolgen hebben op het metabole en endocriene functioneren in het postnatale leven. Zo is aangetoond dat ingrijpende gebeurtenissen of stemmingsstoornissen bij zwangere vrouwen hun invloed kunnen uitoefenen op de zich ontwikkelende foetus, daarbij resulterend in een verhoogde vatbaarheid voor psychopathologie in het latere leven. De exacte mechanismen verantwoordelijk voor de effecten van prenatale stress (PS) op adult functioneren zijn echter nog steeds onbekend. Dit met als gevolg dat een geschikte behandelwijze voor het tegengaan van de effecten van PS ontbreekt. Onze studies, waarbij zwangere ratten in kleine plastic buizen (restrainers) werden geplaatst tijdens de laatste week van de zwangerschap (drie maal daags 45 minuten), toonden aan dat PS resulteert in verscheidene korte en lange termijn effecten bij het nageslacht.

PS Fischer 344 nakomelingen vertoonden een verlaagd gewicht bij de geboorte, toegenomen basale en stressgeïnduceerde plasma corticosteronwaarden één dag na de geboorte en een verstoorde ontwikkeling van het neonatale brein. Zo was PS bijvoorbeeld gerelateerd aan een afname in celproliferatie binnen het neonatale brein. Binnen de neonatale hippocampus werd verder een toename in caspase-3 activiteit en een afname in de niveaus van de neurotrofe factoren BDNF en S100B waargenomen. Dergelijke veranderingen tijdens de vroege ontwikkeling dragen mogelijk bij aan een verhoogd risico voor psychopathologie op volwassen leeftijd (*Hoofdstukken 2 en 3*).

PS in Fischer 344 ratten resulteerde verder in een afname in 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding binnen de ventrale hippocampus, een gebied betrokken bij de regulatie van emotioneel gedrag. 5-HT<sub>1A</sub> binding binnen de dorsale hippocampus, een gebied voornamelijk betrokken bij leren en geheugen, was niet aangedaan, evenals hippocampale 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding (*Hoofdstuk 4*).

Volwassen mannelijke PS Sprague-Dawley ratten vertoonden een toename in angst- en depressiegerelateerd gedrag. Daarentegen was het gedrag van vrouwelijke PS Sprague-Dawley ratten nauwelijks aan verandering onderhevig. PS mannetjes hadden verder toegenomen basale plasma corticosteron waarden, terwijl PS nakomelingen van beide geslachten een inadequate stressgeïnduceerde corticosteron respons vertoonden in vergelijking met nakomelingen van moeders die tijdens de zwangerschap met rust waren gelaten. Het geboortegewicht bij mannetjes bleek binnen deze studie overigens een bruikbare predictieve marker te zijn voor psychopathologie op volwassen leeftijd (*Hoofdstuk 7*).

De gedragsmatige effecten van PS waren niet zo eenduidig in volwassen Fischer 344 mannetjes. Hoewel, indien na de geboorte met rust gelaten, PS mannetjes een toename in angst- en depressiegerelateerd gedrag vertoonden, leken deze dieren beter (lees: minder slecht) opgewassen tegen stress vergeleken met controle nakomelingen. Zo vertoonden PS mannetjes bijvoorbeeld lagere stressgeïnduceerde plasma corticosteronwaarden en relatief minder angstgerelateerd gedrag in vergelijking met controle dieren na een korte periode van postnatale stress. Deze bevindingen sluiten aan bij de 'predictive adaptive response' (PAR) hypothese, die veronderstelt dat een zich ontwikkelende foetus zijn toekomstige leefomgeving tracht te voorspellen om zo een optimale kans te hebben hierin te overleven (**Hoofdstukken 5 en 6**).

Anders van aard waren de effecten van maternale behandeling met paroxetine, een veelgebruikte SSRI. Dit antidepressiva werd toegediend met als doel de effecten van prenatale maternale stress tegen te gaan via een positief effect op de zwangere rat. Geheel onverwacht resulteerde deze behandeling in een massale sterfte van jonge pups, waarschijnlijk als gevolg van ontwenningverschijnselen en serotonerge toxiciteit (**Hoofdstuk 8**).

Al met al benadrukt dit onderzoek het belang van het foetale leven in relatie tot psychopathologie op volwassen leeftijd, meer specifiek in relatie tot stemmingstoornissen. Totdat er geschikte farmaceutische therapieën zijn ontwikkeld, dient men te zorgen voor een adequate voedselvoorziening en psychologische steun voor de zwangere vrouw waar nodig. Het gebruik van SSRIs, en in het bijzonder paroxetine, tijdens de zwangerschap, moet vermeden worden (**Hoofdstuk 9**).