

Effects of developmental fluoxetine exposure on neurobehavioral outcomes

Citation for published version (APA):

Rayen, I. (2013). *Effects of developmental fluoxetine exposure on neurobehavioral outcomes*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20131023ir>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20131023ir](https://doi.org/10.26481/dis.20131023ir)

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

Summary

Chapter 1 provides a general introduction. In this chapter an overview is given on the developmental effects of SSRI exposure on (1) affect-related behavior, (2) the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, (3) hippocampal neuroplasticity, and (4) the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis in male and female offspring. This chapter also gives the general aim of the thesis.

Chapter 2 addresses the developmental effect of fluoxetine on affect-related behavior and neuroplasticity in adolescent male and female offspring. Main findings of this study show that early postnatal exposure to maternal fluoxetine reverses the decrease in depression-related behavior and hippocampal neurogenesis seen after prenatal stress.

Chapter 3 describes how developmental fluoxetine exposure affects peripheral and central measures of the HPA system in adolescent offspring. Main findings of this study show that developmental fluoxetine exposure affects the HPA axis with decreased levels of serum corticosterone, and a reduction of GR and GRIP1 expression throughout the hippocampus in adolescent male offspring.

Chapter 4 investigates the long-term effects of developmental fluoxetine exposure on hippocampal cell proliferation and new cell survival in adult male and female offspring. Main findings of this study show that developmental fluoxetine exposure differentially affects hippocampal plasticity in adult male and female offspring. Developmental fluoxetine exposure reduces hippocampal cell proliferation in prenatally stressed adult female offspring whereas prenatal stress, but not developmental fluoxetine exposure, reduces hippocampal cell proliferation in adult male offspring.

Chapter 5 examines the effect of developmental exposure to fluoxetine on sexual behavior and the sexually differentiated brain regions of the AVPv, the pBST, and the SDN-POA in adult male offspring. Main findings of this study show that developmental exposure to fluoxetine alone significantly decreases the anogenital distance in juvenile male offspring and inhibits male sexual behavior in adult offspring. Exposure to both fluoxetine and maternal stress significantly decreased the area of the SDN-POA, while maternal stress alone significantly decreased the number of TH-ir cells in the AVPv and the volume of the pBST.

Summary

Chapter 6 addresses the effects of developmental fluoxetine exposure on sexual behavior and the sexually differentiated brain regions of the AVPv, the pBST, and the SDN-POA in adult female offspring. Main findings of this study show that developmental fluoxetine exposure facilitates proceptive and receptive behaviors in female offspring and there were no marked effects of developmental fluoxetine exposure or maternal stress on the size of the sexually differentiated brain areas investigated (AVPv, pBST, and SDN-POA).

Chapter 7 summarizes and discusses the main findings of this thesis with regards to my main areas of interest, namely, affect-related behavior, the HPA axis, neuroplasticity and the HPG axis. Also a general conclusion and future perspectives are provided in this chapter.

Samenvatting

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de effecten van SSRI blootstelling tijdens de ontwikkeling op (1) affectie-gerelateerd gedrag, (2) het *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) systeem, (3) neuroplasticiteit in de hippocampus en (4) het *hypothalamic-pituitary-gonadal* (HPG) systeem in mannelijke en vrouwelijke nakomelingen. Dit hoofdstuk geeft ook de algemene doelstelling van het proefschrift weer.

Hoofdstuk 2 gaat het effect van fluoxetine blootstelling tijdens de ontwikkeling na op vlak van affectie-gerelateerd gedrag en neuroplasticiteit in adolescente mannelijke en vrouwelijke nakomelingen. De belangrijkste bevindingen van deze studie tonen aan dat vroege blootstelling aan postnatale fluoxetine via de moeder, de afname in depressie-gerelateerd gedrag en neurogenese in de hippocampus normaliseert na blootstelling aan prenatale stress.

Hoofdstuk 3 beschrijft hoe postnatale fluoxetine blootstelling, perifere en centrale parameters van het HPA system beïnvloedt in adolescente nakomelingen. De belangrijkste bevindingen van deze studie tonen aan dat blootstelling aan fluoxetine tijdens de ontwikkeling, de HPA as beïnvloedt door een verlaging van de serum corticosterone concentratie, en een afname van de GR en GRIP1 expressie in de hippocampus van adolescente mannelijke nakomelingen.

Hoofdstuk 4 onderzoekt de lange termijn effecten van fluoxetine blootstelling tijdens de ontwikkeling op cel proliferatie en de overleving van nieuwe cellen in de hippocampus in volwassen mannelijke en vrouwelijke nakomelingen. De belangrijkste bevindingen van deze studie tonen aan dat fluoxetine blootstelling tijdens de ontwikkeling een verschillend effect heeft op plasticiteit in de hippocampus bij volwassen mannelijke en vrouwelijke nakomelingen. Fluoxetine blootstelling tijdens de ontwikkeling vermindert cel proliferatie in de hippocampus van volwassen vrouwelijke nakomelingen blootgesteld aan prenatale stress, terwijl prenatale stress, maar niet fluoxetine blootstelling tijdens de ontwikkeling, cel proliferatie vermindert in de hippocampus van volwassen mannelijke nakomelingen.

Hoofdstuk 5 bestudeert de effecten van fluoxetine blootstelling tijdens de ontwikkeling op seksueel gedrag en seksueel gedifferentieerde gebieden in de hersenen, zoals de AVPv, de pBST en de SDN-POA in volwassen mannelijke nakomelingen. De belangrijkste bevindingen van deze studie tonen aan dat fluoxetine blootstelling tijdens de ontwikkeling de

Samenvatting

anogenitale afstand significant verkleint in jonge mannelijke nakomelingen en seksueel gedrag onderdrukt in volwassen mannelijke nakomelingen. Blootstelling aan fluoxetine en prenatale stress verkleint significant het oppervlak van de SDN-POA, terwijl prenatale stress alleen significant het aantal TH-ir cellen vermindert in de AVPv en het volume vermindert van de pBST.

Hoofdstuk 6 beschrijft de effecten van fluoxetine blootstelling tijdens de ontwikkeling op seksueel gedrag en seksueel gedifferentieerde gebieden in de hersenen, zoals de AVPv, de pBST en de SDN-POA in volwassen vrouwelijke nakomelingen. De belangrijkste bevindingen van deze studie tonen aan dat fluoxetine blootstelling tijdens de ontwikkeling proceptief en receptief gedrag stimuleert in vrouwelijke nakomelingen. Maar er werden geen effecten gevonden van fluoxetine blootstelling tijdens de ontwikkeling op de grootte van de seksueel gedifferentieerde hersen gebieden (AVPv, pBST en SDN-POA).

Hoofdstuk 7 vat de belangrijkste bevindingen samen van dit proefschrift en bediscussieert deze bevindingen met het oog op de belangrijkste onderzoeksdomeinen, namelijk affectie-gerelateerd gedrag, de HPA as, neuroplasticiteit en de HPG as. Er wordt ook een algemene conclusie en toekomst perspectieven weergegeven in dit hoofdstuk.

