

# Perinatal events and altered pain sensitivity in later life

Citation for published version (APA):

knaepen, L. (2013). *Perinatal events and altered pain sensitivity in later life*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. BOXPress. <https://doi.org/10.26481/dis.20130508lk>

## Document status and date:

Published: 01/01/2013

## DOI:

[10.26481/dis.20130508lk](https://doi.org/10.26481/dis.20130508lk)

## 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

L. Knaepen



## Summary

**Chapter 1** provides a brief overview of two perinatal events, i.e. perinatal maternal stress exposure and repetitive neonatal pain exposure, which are described in this thesis, and their long-term effects on nociception. In this chapter the research questions of this thesis are stated.

In **Chapter 2**, the current literature regarding clinical and experimental evidence on effects of perinatal maternal stress exposure on nociception in later life is reviewed. Focus is directed to alterations in the serotonergic pain inhibitory and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) systems as underlying mechanisms for long-term impacts on nociception in offspring exposed to perinatal maternal stress and/or developmental anti-depressant medications.

**Chapter 3** describes the impact of prenatal maternal stress exposure and developmental fluoxetine, a well known selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) medication, exposure on basal nociception and post-operative pain in offspring at the age of 8 weeks. It is concluded that prenatal maternal stress exposure decreases and developmental fluoxetine increases post-operative pain hypersensitivity in offspring. When maternally stressed dams were treated with fluoxetine, offspring showed normal post-operative pain profiles. These changes were paralleled, in part, by modulation of the HPA system.

**Chapter 4** provides a brief overview of the development of the nociceptive network, a short description of the animal models used for repetitive neonatal pain exposure and a listing of possible impacts of neonatal pain exposure on the developing nociceptive network.

**Chapter 5** describes the impact of repetitive needle pricking in the neonatal rat, as a model for repetitive neonatal pain exposure, on basal and post-operative nociception in later life and plasticity of the nociceptive network in this context. The intensity of post-operative pain hypersensitivity was increased in 8 week old animals that were exposed to repetitive neonatal needle pricks. Although acute hypersensitivity was apparent on the days of needle pricking, basal nociception from the age of three until 8 weeks was not affected by neonatal repetitive needle pricking. Increased immunostaining for the C-fiber marker calcitonin gene-related peptide was observed in the spinal cord, but not in the skin of 8 week old animals exposed to repetitive neonatal needle pricking.

In **Chapter 6**, the impact of repetitive neonatal needle pricks on inflammatory pain hypersensitivity is described, as well as possible underlying sex differences. Increased

hypersensitivity to mechanical stimuli after hind paw inflammation was observed only in 8 week old male animals that were exposed to repetitive neonatal needle pricking.

In **Chapter 7**, the main findings of this thesis are summarized and discussed. The clinical and experimental evidence on the impact of the two types of perinatal events on long-term effects on nociception as well as underlying mechanisms are discussed. Moreover, future directions that could benefit research into the long-term impact on nociception of these two types of perinatal events are described.

---

## **Samenvatting**

**L. Knaepen**

## Samenvatting

**Hoofdstuk 1** geeft een kort overzicht van de twee perinatale gebeurtenissen beschreven in dit proefschrift, met name perinatale maternale stress en herhaalde neonatale pijnblootstelling, en hun lange termijn effecten op pijngevoeligheid. Dit hoofdstuk bevat de onderzoeksvragen van dit proefschrift.

In **Hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van de huidige literatuur aangaande klinisch en experimenteel bewijs van de effecten van perinatale maternale stress op pijngevoeligheid in het latere leven. De aandacht in dit review is gericht op veranderingen in het serotonerge pijn inhibitie systeem en het *hypothalamus-pituitary-adrenal* (HPA) systeem als onderliggende mechanismen voor lange termijn effecten op pijngevoeligheid in nakomelingen die blootgesteld werden aan perinatale maternale stress en/of anti-depressiva tijdens de ontwikkeling.

**Hoofdstuk 3** beschrijft de impact van prenatale maternale stress en blootstelling tijdens de ontwikkeling aan fluoxetine, een populair *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) geneesmiddel, op basale en post-operatieve pijn overgevoeligheid in nakomelingen met een leeftijd van 8 weken. Er werd geconcludeerd dat prenatale maternale stress post-operatieve pijn overgevoeligheid vermindert en dat fluoxetine tijdens de ontwikkeling deze pijn verergert. Wanneer gestreste zwangere moeders behandeld werden met fluoxetine, vertoonden de nakomelingen normale post-operatieve pijn profielen. Deze veranderingen werden deels gekoppeld aan modulatie van het HPA systeem.

**Hoofdstuk 4** geeft een kort overzicht van de ontwikkeling van het nociceptieve netwerk, een korte beschrijving van de gebruikte diermodellen voor herhaalde neonatale pijnblootstelling en een weergave van de mogelijke effecten van neonatale pijnblootstelling op het ontwikkelende nociceptieve netwerk.

**Hoofdstuk 5** beschrijft de impact van herhaalde naaldenprikken in de neonatale rat, als een model voor herhaalde neonatale pijnblootstelling, op basale en post-operatieve pijngevoeligheid later in het leven en plasticiteit van het nociceptieve netwerk in deze context. De intensiteit van post-operatieve pijnovergevoeligheid was verhoogd in 8 weken oude dieren die blootgesteld werden aan herhaalde neonatale naaldenprikken. Hoewel acute overgevoeligheid werd vastgesteld op de dagen van de naaldenprikken, werd er geen effect waargenomen van herhaalde naaldenprikken op basale nociceptie op een leeftijd van 3 tot 8 weken. Verhoogde immunokleuring voor de C-vezel merker calcitonin-gene-related-peptide werd waargenomen in het ruggenmerg, maar niet in

de huid van 8 weken oude dieren die blootgesteld waren aan herhaalde neonatale naaldenprikken.

In **Hoofdstuk 6** wordt de impact van herhaalde neonatale naaldenprikken op ontstekingspijn overgevoeligheid, als ook onderliggende geslachtsverschillen beschreven. Verhoogde overgevoeligheid voor mechanische stimuli werd enkel geobserveerd in 8 weken oude mannelijke dieren die blootgesteld waren aan herhaalde neonatale naaldenprikken.

In **Hoofdstuk 7** worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samengevat en bediscussieerd. Het klinische en experimentele bewijs voor de impact van de twee perinatale gebeurtenissen op lange termijn veranderingen in pijngevoeligheid, alsook onderliggende mechanismen worden bediscussieerd. Bovendien worden er toekomstperspectieven beschreven die voordelen kunnen opleveren voor onderzoek naar de lange termijn impact van deze twee types van perinatale gebeurtenissen op pijngevoeligheid.