ETH zürich

ETH Library

Behavioral neurochemistry of psychostimulant administration in the rat

involvement of subterritories of medial prefrontal cortex and nucleus accumbens

Doctoral Thesis

Author(s):
Hédou, Gaël

Publication date:
2001

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-004216461

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

Diss. ETH No: 14171

Behavioral neurochemistry of psychostimulant administration in the rat: Involvement of subterritories of medial prefrontal cortex and nucleus accumbens

A dissertation submitted to the

SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY, ZURICH

For the degree of
Doctor of Natural Science

Presented by

Gaël Hédou

Biologist

DEA Université Louis Pasteur, Strasbourg
Born October 15th 1972
Aix-en-Provence (France)

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Joram Feldon, examiner

Prof. Dr. Werner J. Schmidt, coexaminer

2001

Résumé

La dépendance aux drogues d'abus et, en particulier aux psychostimulants comme la cocaïne et l'amphétamine, constitue un problème de santé publique de première importance à travers le monde. L'homme, comme l'animal de laboratoire, peuvent s'autoinjecter ces drogues jusqu'à ne diriger toutes leurs activités que vers l'unique recherche de leurs effets (dépendance). La théorie de la sensibilisation comportementale constitue une approche théorique importante vers une compréhension du phénomène de dépendance. La sensibilisation se caractérise par l'augmentation progressive des effets de la drogue (augmentation de l'activité, augmentation des effets négatifs liés au sevrage) suivant son administration répétée. Elle est caractérisée par deux phases distinctes que sont le développement, durant lequel la drogue est consommée de façon répétée, et l'expression, durant laquelle les effets de la drogue sont accrus en comparaison de ses effets aigus. Des adaptations structurelles et fonctionnelles au niveau cérébral seraient à l'origine de ces modifications comportementales à long terme. La compréhension des effets de ces drogues dans certaines structures du cerveau lorsqu'elles sont administrées de façon aiguë ou répétée, pourrait donc permettre d'expliquer les mécanismes par lesquels la première prise de drogue peut, dans certains cas, entraîner la recherche des suivantes conduisant à la dépendance.

Les objectifs de cette thèse étaient de rechercher, dans le cerveau du rat, certains des corrélats neurochimiques des effets comportementaux de la cocaïne et de l'amphétamine. Ces études ont été menées au niveau de structures spécifiques de la voie dopaminergique mésocortico-limbique qui, depuis longtemps, est reconnue comme étant la cible de la cocaïne et de l'amphétamine dans le cerveau. Elle est formée des neurones logés dans l'aire tegmentale ventrale (VTA) qui projettent vers les structures antérieures du cerveau que sont, entre autres, le cortex préfrontal médian (mPFC) et le nucleus accumbens (NAC). Ces différentes structures présentent en outre des sous-compartiments définis par leurs caractéristiques neuroanatomiques, hodologiques (organisation des connections) et neurochimiques.

Dans le premier chapitre de cette thèse sont décrits le cadre théorique ainsi que certains résultats expérimentaux sur la base desquels s'est dessiné le plan de cette thèse.

Le chapitre 2 visait à étudier l'effet d'infusions d'amphétamine dans les sous-compartiments du mPFC au niveau local et leurs influences dans les sous-compartiments du NAC. Une double implantation de sondes de microdialyse dans le mPFC dorsal et le NAC Core d'une part, et dans le mPFC ventral et le NAC Shell d'autre part, a reproduit les connections préférentielles du mPFC vers le NAC. Les niveaux de base de dopamine étaient plus élevés dans le mPFC ventral par rapport au dorsal et, dans le NAC, plus élevés dans le Core que dans le Shell. L'unique effet de l'amphétamine infusée dans le mPFC fut de diminuer la quantité de dopamine dans les dialysats du mPFC ventral. En revanche, dans les deux sous-compartiments du NAC, les niveaux de dopamine ont été réduits par l'infusion d'amphétamine dans le mPFC avec un effet plus marqué dans le Shell.

Dans le chapitre 3, nous avons mesuré les niveaux de base de norépinéphrine, sérotonine et acétylcholine dans les sous-compartiments du mPFC ainsi que l'effet d'infusions locales de doses croissantes d'amphétamine. Une différence dans les niveaux de base n'a été observée que pour la norépinéphrine qui s'est révélée plus élevée dans le compartiment dorsal du mPFC par rapport au ventral. L'amphétamine a, en outre, produit une augmentation de la libération de norépinéphrine et de sérotonine dans les deux sous-compartiments du mPFC.

Les chapitre 4 et 5 adressent directement la question des effets systémiques de la cocaïne et de l'amphétamine dans les sous-compartiments du mPFC et du NAC sur la libération de dopamine. Sous l'effet d'une injection aiguë de cocaïne ou d'amphétamine la libération de dopamine est diminuée dans les deux sous-compartiments du mPFC. Par ailleurs, la cocaïne induit une augmentation sélective de dopamine dans le Shell du NAC. Chez des rats ayant développé une sensibilisation comportementale à l'amphétamine, les niveaux de base de dopamine sont nettement diminués dans le compartiment ventral du mPFC mais restent inchangés dans le mPFC dorsal. Finalement, l'expression de la sensibilisation comportementale induit une normalisation de la libération de dopamine dans le mPFC ventral, celle du mPFC dorsal montrant la même réponse que lors d'une injection aiguë d'amphétamine.

L'ensemble de ces résultats montre que les modifications de la libération de certains neurotransmetteurs par les psychostimulants peut être différente en fonction des sous-compartiments du mPFC ainsi que ceux du NAC. De plus, la sensibilisation comportementale à l'amphétamine modifie de façon différente la neurochimie de ces

sous-compartiments. Les futures recherches dans ce domaine devraient porter sur la compréhension fine des autres types de neurotransmetteurs impliqués dans les effets des drogues d'abus sur ces sous-compartiments. En particulier, il serait intéressant d'étudier le rôle du glutamate dont l'implication dans les effets des psychostimulants est indéniable. En outre, la compréhension des effets des drogues d'abus dans le cerveau devrait être envisagée de façon détaillée dans les sous-circuits de la voie mesocorticolimbique en tenant compte des voies dans lesquelles les structures cérébrales et leurs composantes sont impliquées.

Summary

Addiction to drugs of abuse and, in particular, to psychostimulants like cocaine and amphetamine is a serious public heath problem worldwide. Humans and laboratory animals can self-administer these drugs until directing their behavior toward the only actions aimed at seeking the effects of the drugs. Incentive sensitization theory is an important theoretical framework for trying to explain the development of drug addiction and relapse for drug seeking that can occur even after long periods of abstinence. Sensitization to the effects of a drug is characterized by a progressive increase of these effects when drug is administered following a repeated, intermittent regimen. Sensitization phenomenon undergoes two phases. It develops following repeated intermittent administration (development phase) and is expressed (expression phase) through an increased response to a drug challenge when given during drug withdrawal. These long-term behavioral changes are thought to result from neuroadaptations occurring in the brain of addicts. Understanding the effects of psychostimulants in the brain following acute and chronic administrations may help to explain why and how the first drug intake is prone to induce the subsequent intakes that, under some circumstances, can lead to addiction.

The goals of the present thesis were to investigate some of the neurochemical correlates in the rat brain of the behavioral effects of cocaine and amphetamine. These studies were conducted in specific structures of the mesocorticolimbic pathway that has been reckoned as mediating, at least in part, some of the effects of cocaine and amphetamine. This pathway is composed of the neurons lying in the ventral tegmental area (VTA) that project to forebrain structures like the medial préfrontal cortex (mPFC) and the nucleus accumbens (NAC). Furthermore, considering neuroanatomical, hodologic (connection pattern) and neurochemical criteria, subterritories have also been defined within these structures that were analyzed separately.

The first chapter of the present thesis proposes a theoretical framework and a series of experimental results on the basis of which the general structure of the present thesis was built.

In chapter 2, local infusion of amphetamine was administered in the mPFC subterritories of anaesthetized rats. Following a dual-probe microdialysis design, in which rats were implanted either in the dorsal mPFC and NAC Core or in the ventral mPFC and

NAC Shell we monitored dopamine release in both structures simultaneously. This implantation design followed the preferential connections between the mPFC and NAC (see chapter 1 for details). Basal levels of dopamine were higher in the ventral mPFC than in the dorsal mPFC and, in the NAC, higher in the Core than in the Shell. Amphetamine infusion into the mPFC produced a decreased dopamine release in the ventral mPFC and no effect in its dorsal counterpart. In contrast, dopamine release in both the Core and Shell of the NAC were diminished, with a prevalent effect in the Shell.

Chapter 3 presents the basal levels of norepinephrine, acetylcholine and serotonin and their modulation by local infusion of increasing doses of amphetamine. Across the dorso-ventral axis of the mPFC, the basal levels of norepinephrine were higher in the dorsal compared with ventral mPFC. Amphetamine infusion led to a dose-dependent increase in both the norepinephrine and serotonin levels. This increase, though, was similar across the dorso-ventral mPFC axis for both neurotransmitters.

Chapter 4 and 5 aimed at measuring the effects of systemic administration of cocaine and amphetamine on dompamine levels in both the mPFC and NAC subterritories. Acute injection of both cocaine and amphetamine decreased dopamine release in both subterritories of the mPFC. In contrast, acute cocaine injection triggered a specific increase in dopamine release in the Shell of the NAC. In rats that developed sensitization to the locomotor activating effects of amphetamine, the basal levels of dopamine in the ventral mPFC were reduced compared with naïve animals. Furthermore, the expression of behavioral sensitization induced by a challenge injection following a tow-day withdrawal period normalized the dopamine release in the ventral mPFC whereas dopamine release in the dorsal mPFC was decreased.

Altogether, the results of the present thesis show that the neurochemical effects of cocaine and amphetamine are expressed differentially in the subterritories of both the mPFC and NAC. Furthermore, the expression of behavioral sensitization to amphetamine differentially influences the neurochemistry in these subterritories. Future investigations in this field should aim at understanding these differences and their role in mediating the effects of drugs of abuse. In addition, these differentiations should be extended to other neurotransmitter systems that contribute to the effects of the drugs. Finally, despite the complexity of the task, the effects of drugs of abuse in the brain should be reconsidered in an integrative way taking into account the variety of behavioral functions and sub-circuits in which brain structures are involved.