

Diss. ETH No.13511

**THE ROLE OF SUBTERRITORIES OF THE RAT PREFRONTAL CORTEX
IN COGNITIVE AND EMOTIONAL BEHAVIORS.**

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY, ZURICH
for the degree of
Doctor of Natural Science

presented by

Laurent Lacroix

Biologist
Born 24th April 1967
France

Accepted on the recommendation of
Prof Dr Joram Feldon, examiner
Prof Dr Nicholas Rawlins, coexaminer
Dr. Ana Jongen-Rêlo, coexaminer

1999

ABSTRACT

The prefrontal cortex (PFC) is defined as the essential cortical projection area of the mediodorsal nucleus of the thalamus and is characterised by an abundant dopaminergic innervation that is thought to play an important role in the functioning of this structure. Although initially viewed as a physiologically "silent area", the PFC has been implicated in the pathology of diverse neuropsychiatric diseases, such as depression, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, and Alzheimer disease. Based on clinical and experimental evidence, the PFC has been considered to play a functional role in primates in emotional behaviors and cognitive processes involving selective attention and working memory. The homology of the PFC across species in its organisation and function have led to investigations in mammals, such as rats, to examine the neural mechanisms underlying the deficits associated with this brain area. The implication of the dopaminergic system in schizophrenia and the interesting parallel between predominant symptoms of schizophrenia and the deficits observed after PFC damage have yielded indications for the involvement of the PFC in the occurrence of this psychiatric disease. Consequently, investigations on the role of the PFC in animal models for certain symptoms of schizophrenia may provide insight on the underlying mechanism implicated in the schizophrenic process.

The present thesis investigated the functional role of the medial (mPFC) and lateral (lPFC) subterritories of the rat PFC on cognitive processes and emotional behavior in five comprehensive studies using excitotoxic lesions or intra-PFC dopaminergic drug infusions. The research focused on the functional role of the PFC in selective attention as measured by latent inhibition (LI) and prepulse inhibition (PPI), and in spontaneous and amphetamine-induced activity as an indication of its influence on subcortical DA activity (Chapter I-III). PPI and LI are considered to index sensorimotor gating and the ability to gate out, or ignore, irrelevant/inconsequential stimuli, respectively. Both PPI and LI are considered as animal models of attentional disorders related to schizophrenia, and are disrupted in schizophrenic patients. As both paradigms are considered to be dependent on mesolimbic DA activity, the effects of PFC manipulations on amphetamine-induced activity were also tested to examine the influence of PFC on mesolimbic DA activity.

To evaluate the involvement of the PFC in memory processes, the effects of mPFC lesions were evaluated in the Morris water maze and the three-panel runway (Chapter IV). Finally, the behavioral role of medial and lateral PFC lesions in emotional processes were investigated in a conditioned fear paradigm, and in two paradigms of unconditioned fear, i.e. the elevated plus maze and the open field paradigm (Chapter V).

The mPFC was shown to have a role in cognitive processes in paradigms involving both selective attention and memory. Although, mPFC lesions and intra-mPFC administration of DA agonist and antagonist were without an effect on LI, mPFC was shown to be involved in the modulation of PPI. Excitotoxic lesions of the mPFC led to mild effects that resulted in increased PPI (Chapter II). In addition, local administration of the DA agonist apomorphine into the mPFC disrupted PPI (Chapter III). The potential role of the mPFC in the mesolimbic DA system was further supported by the reduced amphetamine-induced increase in locomotor activity following bilateral intra-mPFC infusions of amphetamine (Chapter III). In contrast, ibotenic acid mPFC lesions decreased the systemic effects of amphetamine on motor activity under the same test condition (dim light) used to examine the effects of intra-mPFC amphetamine. However, the same lesions potentiated the locomotor activity induced by amphetamine administration under stressful conditions (bright light) (Chapter II). Finally, in spatial memory tasks, the mPFC was not involved in the processing of spatial information; impairments in performance were attributed to non-mnemonic deficits possibly including attentional deficits or reduced behavioral flexibility (Chapter IV). The mPFC was also involved in emotional behavior: mPFC lesions increased conditioned fear to context and reduced anxiety in paradigms that do not involve conditioning (Chapter V).

In contrast to mPFC, the IPFC was not implicated in cognitive processes involving selective attention and learning and memory (Chapter II and IV). However, IPFC lesions did induce a general increase in both discrete and contextual fear conditioning (Chapter V).

Thus, the set of data presented in this thesis illustrates the functional dissociation between the medial and the lateral subterritories of the PFC in rats. In addition, it supports the potential role of PFC dysfunction in attentional deficits associated with the symptoms of schizophrenia. The results suggest that mPFC DA manipulations can be used to model schizophrenic-like attentional deficits in PPI and point to the influence of the mesocortical DA system on the mesolimbic DA system. In addition, this influence was shown to be dependent on the stress induced by the situation and provides further evidence for the involvement of the PFC in stress-induced exacerbation of the schizophrenic process with which the PFC has been associated.

RÉSUMÉ

Le cortex préfrontal (PFC) est défini comme la structure corticale de projection prédominante du noyau thalamique médiodorsal et est caractérisé par une abondante innervation dopaminergique, supposée jouer un rôle important dans son fonctionnement. Bien qu'initialement considéré comme une "structure silencieuse", le PFC a été impliqué dans la pathophysiologie de différentes maladies neuropsychiatriques, tel que la dépression, la schizophrénie, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington et la maladie d'Alzheimer. Sur la base d'évidence cliniques et expérimentales, un rôle fonctionnel pour le PFC a été proposé chez le primate dans des comportements émotionnels et des processus cognitifs impliquant l'attention sélective et la mémoire à court terme. L'homologie à travers les espèces dans l'organisation et la fonction du PFC a conduit à des recherches chez les mammifères, tel que le rat, afin d'examiner les mécanismes neuronaux qui sous-tendent les déficits associés avec cette structure cérébrale. Le rôle du système dopaminergique dans la schizophrénie et le parallèle intéressant entre les symptômes marquant de la schizophrénie et les déficits observés après dommage du PFC ont fournis quelques indications sur le rôle du PFC dans l'occurrence de cette maladie psychiatrique. En conséquence, des recherches sur le rôle du PFC avec des modèles animaux de certains symptômes de la schizophrénie peuvent procurer des avancées sur les mécanismes impliqués dans les processus de la schizophrénie.

Dans la présente thèse, le rôle fonctionnel des sous-territoires médial (mPFC) et latéral (lPFC) du cortex préfrontal ont été étudié chez le rat dans des processus cognitifs et des comportement émotionnels dans cinq études compréhensives utilisant des techniques de lésions ou d'administration intra-cérébrale de drogues dopaminergiques dans le cortex préfrontal. L'étude a eu pour centre d'intérêt de déterminer le rôle fonctionnel du PFC dans l'attention sélective, mesuré par l'inhibition latente (LI) et l'inhibition par le prépulse (PPI), et sur l'activité spontanée et induite par l'amphétamine comme une indication de son influence sur l'activité dopaminergique sous-corticale (Chapitre I-III). PPI et LI sont considérés comme un index de filtrage sensorimoteur, et sont abolis chez des patients souffrant de la schizophrénie. Comme ces deux paradigmes sont considérés dépendant de l'activité dopaminergique mésolimbique, les effets de manipulation du PFC sur l'activité locomotrice induite par l'amphétamine ont aussi été testés afin d'examiner l'influence du PFC sur l'activité dopaminergique du système mésolimbique.

Dans le but d'évaluer l'implication du PFC sur les processus de mémoire, les effets de lésion du mPFC furent évalués dans la piscine de Morris et l'allée à trois portes (Chapitre IV). Finalement, le rôle comportementale du cortex préfrontal médial et latéral dans les processus émotionnels fut étudié dans le paradigme de conditionnement à la peur, et dans deux

paradigmes de peur non conditionnée, i.e. le labyrinthe élevé en croix et l'espace ouvert (Chapitre V).

Il a été montré que le mPFC joue un rôle dans les processus cognitifs dans les paradigmes d'attention sélective et de mémoire. Bien que les lésions du mPFC et l'administration de drogue DAergic agoniste et antagoniste furent sans effets sur le LI, le mPFC fut démontré comme étant impliqué dans la modulation du PPI. Les lésions excitotoxiques du mPFC résultèrent par une augmentation du PPI (Chapitre II). De plus, l'administration locale d'apomorphine, un agoniste DAergic, dans le mPFC abolie le PPI (Chapitre III). Le rôle potentiel du mPFC sur le système DAergic mésolimbique fut, de plus, supporté par la réduction de l'effet de l'amphétamine sur l'activité locomotrice à la suite d'injection intra-cérébrale d'amphétamine bilatéralement dans le mPFC (Chapitre III). A l'opposé, les lésions du mPFC avec l'acide iboténique diminuent les effets d'injection systémique sur l'activité motrice dans les mêmes conditions (lumière faible) que celles utilisées pour examiner les effets de l'amphétamine dans le mPFC. Cependant, les mêmes lésions augmentèrent l'activité locomotrice induite par l'administration d'amphétamine dans des conditions de stress (lumière forte) (Chapitre II). Finalement, dans les tâches de mémoires spatiales, le mPFC ne fût pas impliqué dans les processus de traitement de l'information spatial; les mauvaises performances furent attribuées à des déficits qui impliqueraient de l'attention ou une diminution de flexibilité comportementale (Chapitre IV). Le mPFC fût aussi impliqué dans les comportements émotionnels. Les lésions du mPFC augmentèrent le conditionnement à la peur pour le contexte et diminuèrent l'anxiété dans les paradigmes qui n'impliquent pas de conditionnement (Chapitre V).

A l'opposé, du mPFC, le IPFC ne fût pas impliqué dans les processus cognitifs impliquant l'attention sélective, l'apprentissage et la mémoire spatiale (Chapitre II et IV). Cependant, les lésions du IPFC induisent une augmentation générale dans le conditionnement à la peur pour le contexte et stimulus conditionnel (Chapitre V).

Ainsi, les données présentées dans cette thèse illustrent la dissociation fonctionnelle entre le territoire médial et latéral du cortex préfrontal chez le rat. De plus, ils supportent le rôle potentiel de dysfonction du PFC dans les déficits attentionnels associés avec les symptômes de la schizophrénie. Les résultats suggèrent que les manipulations DAergic du mPFC peuvent être utilisées comme modèle des déficits de l'attention dans le PPI et appuient l'idée de l'influence du système DA mésocortical sur le système DA mésolimbique. De plus, cette influence fût montrée dépendante du niveau de stress induit par la situation et produit de plus amples preuves de l'implication du PFC dans l'exacerbation par le stress de processus schizophréniques associés avec le PFC.