

# Neurobiological Mechanisms Involved in the Establishment and Maintenance of Dominance Hierarchies and its Modulation by Stress in Rats

THÈSE N° 4892 (2011)

PRÉSENTÉE LE 27 JANVIER 2011  
À LA FACULTÉ SCIENCES DE LA VIE  
LABORATOIRE DE GÉNÉTIQUE COMPORTEMENTALE  
PROGRAMME DOCTORAL EN NEUROSCIENCES

ÉCOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE DE LAUSANNE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

PAR

Marjan TIMMER

acceptée sur proposition du jury:

Prof. R. Schneggenburger, président du jury  
Prof. M. D. C. Sandi Perez, directrice de thèse  
Dr I. Branchi, rapporteur  
Prof. R. Luthi-Carter, rapporteur  
Dr R. Stoop, rapporteur



ÉCOLE POLYTECHNIQUE  
FÉDÉRALE DE LAUSANNE

Suisse  
2011

# Table of contents

<b>Abstract</b>	<b>1</b>
<b>Résumé</b>	<b>3</b>
<b>List of abbreviations</b>	<b>5</b>
<b>Chapter 1 - Introduction</b>	<b>7</b>
1.1 Stress	7
1.2 The formation of a dominance hierarchy	10
1.3 Brain regions involved in social behavior	11
1.4 Oxytocin and vasopressin	13
1.5 The role of OT and AVP in social behavior	15
1.6 The effect of stress on the establishment and maintenance of dominance hierarchies	16
1.7 Stress and its relation to OT and AVP	16
1.8 Monoamine oxidase A, serotonin, and social behavior	17
1.9 Aim and goals of the study	17
<b>Chapter 2 - A role for glucocorticoids in the long-term establishment of a social hierarchy</b>	<b>19</b>
2.1 Abstract	20
2.2 Introduction	21
2.3 Materials and methods	23
2.4 Results	27
2.5 Discussion	34
2.6 Acknowledgements	39
2.7 References	40
<b>Chapter 3 - Evidence for a role of oxytocin and vasopressin 1a receptors in the long-term establishment of dominance hierarchies</b>	<b>43</b>
3.1 Abstract	44
3.2 Introduction	45
3.3 Materials and methods	48
3.4 Results	56
3.5 Discussion	65
3.6 Acknowledgements	71
3.7 References	72
<b>Chapter 4 - The long-term effects of acute stress and hierarchy establishment on aggressive behavior towards an unfamiliar opponent and on monoamine oxidase A and androgen receptor mRNA levels</b>	<b>77</b>
4.1 Abstract	78
4.2 Introduction	79
4.3 Material and Methods	81
4.4 Results	88
4.5 Discussion	95
4.6 Acknowledgements	99
4.7 References	100
<b>Chapter 5 - General discussion and future perspectives</b>	<b>103</b>
5.1 The role of glucocorticoids in the long-term establishment of dominance hierarchies	103
5.2 The role of oxytocin and vasopressin receptors in the long-term maintenance of dominance hierarchies	105
5.3 The effect of acute stress and hierarchy establishment on the establishment of a second dominance hierarchy with an unfamiliar opponent	106
5.4 The long-term effects of acute stress and hierarchy formation on social behavior	107
5.5 Winner and loser effects	108
5.6 General conclusion	109
<b>Bibliography</b>	<b>111</b>
<b>Appendix</b>	<b>123</b>
<b>Curriculum vitae</b>	<b>143</b>

## Abstract

Stress can have a strong and long lasting effect on the establishment and maintenance of dominance hierarchies in rats. When two rats of a pair have not been stressed (non-stressed pair) before a first social encounter, they establish a dominance hierarchy, but the rank that is obtained during this first encounter is not maintained until a second encounter one week later. When one rat of the pair is stressed (stressed pair) before the first encounter, the stressed rat becomes subordinate during the first encounter and the hierarchy that is formed is long lasting and stable. In this thesis, the neurobiological mechanisms underlying the effects of stress on dominance hierarchies were studied.

In the first study, we investigated the role of increasing corticosterone levels before or just after a first encounter between two rats of a pair in the establishment and the long-term maintenance of a dominance hierarchy. We show that pre-social encounter corticosterone treatment does not affect the outcome of the hierarchy during a first encounter, but induces a long-term memory for the hierarchy when the corticosterone-injected rat becomes dominant during the encounter, but not when it becomes subordinate. Post-social encounter corticosterone leads to a long-term maintenance of the hierarchy only when the subordinate rat of the pair is injected with corticosterone. This corticosterone effect implicates glucocorticoids in the consolidation of the memory for a recently established hierarchy.

Next, we investigated the immediate and long-term changes in mRNA levels of receptors for oxytocin and vasopressin in medial amygdala and lateral septum. In subordinate rats of the stressed pairs, we found a downregulation in oxytocin receptor mRNA in medial amygdala at three hours after the first encounter, and a downregulation in vasopressin 1a receptor mRNA in lateral septum one week after the first encounter. We show that administration of an oxytocin antagonist in the medial amygdala of the subordinate rat immediately after a first encounter induces a long-term memory for the established hierarchy. Administration of a vasopressin 1a receptor antagonist in the lateral septum of the subordinate rat just before a second encounter mimics the effects of exposure to acute stress on the long-term establishment of a dominance hierarchy. These results suggest a role for oxytocin and vasopressin in the effects of stress on the long-term establishment of dominance hierarchies.

Finally, we investigated the long-term effects of acute stress and hierarchy formation on the establishment of a second hierarchy with an unfamiliar opponent. We show that the behavior of stressed subordinate rats towards an unfamiliar opponent depends on the previous status of the opponent: when paired with a previously dominant rat they become subordinate, whereas they become dominant when paired with a previously subordinate rat. Furthermore, we show that monoamine oxidase A and androgen receptor mRNA levels are downregulated in the lateral septum of stressed subordinate rats at one week after the first encounter; i.e., at the time when we have observed their flexible social behavior against unfamiliar opponents. The monoamine oxidase A inhibitor clorgyline was injected into the lateral septum to examine whether there was a causal relationship between changes in monoamine oxidase A mRNA levels and offensive behavior towards an unfamiliar subordinate opponent. However, our results did not support this hypothesis.

Taken together, we have shown that exposure to acute stress and a social encounter leads to changes in the mRNA levels of receptors for oxytocin, vasopressin and androgens and of monoamine oxidase A. These changes might underlie the effect of stress on the formation of a stable and long-lasting dominance hierarchy. Corticosterone plays a role in the long-term maintenance of the recently established hierarchy and hence it is an ideal candidate to mediate some of the observed neurobiological changes.

**Key words:** dominance hierarchy; aggression; memory; subordinate; corticosterone; oxytocin; vasopressin; monoamine oxidase A; receptors; medial amygdala; lateral septum; rat.

## Résumé

Le stress peut avoir un effet important et durable sur l'établissement et le maintien de la mémoire des relations hiérarchique (dominance/soumission) chez les rats. En effet, la relation de dominance/soumission établie par deux rats non stressés lors d'une première rencontre sociale (paire non stressée) n'est pas retenue lors d'une deuxième rencontre une semaine plus tard. Cependant, si un des deux rats est stressé (chocs électriques aux pattes) immédiatement avant la première rencontre (paire stressée), le rat stressé devient soumis pendant la première rencontre. De plus, cette hiérarchie est durable et stable puisque elle est toujours présente une semaine plus tard. Le but de cette thèse a été d'étudier les mécanismes neurobiologiques impliqués dans l'effet du stress sur les relations de hiérarchie (dominance/soumission).

Dans une première étude, nous avons examiné le rôle d'une augmentation du niveau de corticostérone avant ou immédiatement après une première rencontre entre deux rats dans l'établissement et le maintien d'une hiérarchie de dominance. Nous montrons qu'un traitement au corticostérone avant la première rencontre n'a pas d'effet sur le résultat de la mise en place de hiérarchie pendant la première rencontre, mais provoque une mémoire de cette hiérarchie uniquement lorsque le rat traité avec la corticostérone devient dominant. Le même traitement immédiatement après la rencontre provoque une mémoire de la hiérarchie seulement quand le rat subordonné est injecté avec de la corticostérone. Cet effet de la corticostérone montre donc que les glucocorticoïdes jouent un rôle crucial dans la consolidation de la mémoire d'une hiérarchie sociale récemment mise en place.

Nous avons ensuite étudié les changements immédiats et à long terme des niveaux d'ARNm des récepteurs à ocytocine et vasopressine dans l'amygdale médiane et le septum latéral. Nous avons montré i) trois heures après la première rencontre, une diminution des ARNm des récepteurs à ocytocine dans l'amygdale médiane des rats subordonnés des couples stressés et ii) une semaine après la première rencontre, une diminution des ARNm des récepteurs à vasopressine dans le septum latéral des rats subordonnés des couples stressés. Par ailleurs, nous montrons que l'administration d'un antagoniste aux récepteurs à ocytocine dans l'amygdale médiane d'un rat subordonné immédiatement après une première rencontre induit une mémoire de cette hiérarchie. De même, l'administration d'un antagoniste aux récepteurs à vasopressine la dans le septum latéral du rat subordonné juste avant une deuxième rencontre imite les effets d'une exposition à un stress aigu, c'est-à-dire que nous avons observé un maintien de la hiérarchie précédemment établie. Ces résultats suggèrent un rôle pour l'ocytocine et la vasopressine dans les effets du stress sur la mise en place à long terme des hiérarchies de dominance.

Enfin, nous avons étudié les effets à long terme d'un stress aigu sur la formation d'une deuxième hiérarchie avec un opposant inconnu. Nous montrons que le comportement des rats subordonnés suite à un stress envers un opposant inconnu dépend du statut antérieur de cet opposant : quand le rat stressé précédemment est mis en relation avec un opposant qui était dominant, il devient soumis. S'il est couplé avec un opposant qui était subordonné (sans être stressé), il devient dominant. De plus, nous montrons que les niveaux d'ARNm de la monoamine oxydase A et du récepteur androgène sont diminués dans le septum latéral des rats subordonnés et stressés une semaine après la première rencontre, à savoir, au moment où nous avons observé le comportement social flexible envers un opposant inconnu. Pour tester l'existence d'un lien causal entre les changements sur les niveaux de ARNm pour monoamine oxydase A et le comportement agressif vers un opposant inconnu qui était subordonné, nous avons injecté un inhibiteur de la monoamine oxydase A (clorgyline) dans le septum latéral, sans réussir à corroborer cette hypothèse.

Dans l'ensemble, nous avons montré qu'une exposition à stress aigu et une rencontre sociale entraînent des changements dans les niveaux d'ARNm pour les récepteurs à ocytocine, vasopressine et androgène et pour la monoamine oxydase A. Ces changements pourraient être à la base de l'effet du stress sur la formation d'une hiérarchie de dominance qui est stable et durable. La corticostérone joue un rôle dans le maintien à long terme d'une hiérarchie récemment établie et est donc un candidat idéal à la médiation des changements neurobiologiques observés.

**Mots clés:** hiérarchie de dominance, l'agression, la mémoire, soumis, la corticostérone, l'ocytocine, la vasopressine, la monoamine oxydase A, récepteurs, l'amygdale médiane, le septum latéral, rat.