

Haloperidolün Sıçanlarda Çevresel Uyarılar Tarafından Kontrol Edilen Pedala Basma Davranışı Üzerindeki Etkileri

Arzu Özkan

Levent Şenyüz*

Hacettepe Üniversitesi

Özet

Bu araştırmada bir dopamin (DA) D_2 reseptör antagonisti olan haloperidolün (0.00, 0.08, 0.16 ve 0.32 mg/kg, ip) sıçanların gerçekleştirdikleri, su ile pekiştirilen pedala basma davranışı üzerindeki etkilerinin, davranışın pekiştirilip pekiştirilmediğine, davranışın deneyci tarafından değişimlenen ses ve ışık gibi çevresel uyarılarla kontrol edilip edilmediğine ve uyarın türüne bağlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığı incelenmiştir. Araştırmada kontrol (n=6), ışık (n= 8) ve ses (n = 7) grupları olmak üzere üç gruba ayrılan 21 adet erkek, albino Wistar sıçan denek olarak kullanılmıştır. Deneklere pekiştireç elde etmek için pedala basmaları öğretildikten sonra, deney gruplarının pedala basma davranışları ses veya ışık uyarısının kontrolü altına sokulmuş ve daha sonra her deneysel oturum için, ilaç etkisi altındaki deneklerin pedala basma davranışlarının pekiştirildiği (S+ koşulu) ve pekiştirilmediği (S- koşulu) koşullarda davranış ölçümleri alınmıştır. Her denegin her bir deney oturumundaki performansını temsil eden ortalama S+ ve S- koşulu pedala basma sayısı değerleri ve her bir denek ve ilaç miktarı için S+ koşulunda yapılan davranış sayısının aynı denek tarafından aynı ilaç miktarı etkisi altında gerçekleştirilen toplam davranış sayısına bölünmesiyle elde edilen oran değerleri tekrar ölçümlü ANOVA ve eğilim analizleri kullanılarak analiz edilmiştir. Araştırmanın bulguları, DA D_2 reseptörlerinin bloklanması deneklerin pedala basma davranışlarının sayısında azalmaya yol açmakla birlikte, davranışın çevresel uyarılarla kontrolünü etkilemediğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Haloperidol, dopamin, D_2 reseptörleri, özendirici güdü, sıçan, pedala basma, uyarın kontrolü

Abstract

The current study examined whether the presence and absence of discrete environmental stimuli controlling water reinforced lever-pressing response could change the well known behavior attenuating effects of dopamine D_2 receptor antagonist haloperidol (0.00, 0.08, 0.16 and 0.32 mg/kg, ip). 21 rats were trained to bar press to obtain water, and then, divided into three groups. One of the groups was the control group. Remaining two groups of rats were trained to bar press to obtain water in the presence of either an auditory (sound group) or a visual cue (light group). The number of lever-pressing responses for the subjects were recorded in the presence (S+) and absence (S-) of environmental stimuli and reinforcer. Haloperidol suppressed the mean number of responses for all groups, regardless of stimulus conditions. However, the index of persistence obtained for each subject by dividing the number of responses emitted during the presence of respective environmental cue to the number of total responses executed by the same subject under the same conditions, remained the same after haloperidol pretreatment. The results showed that although haloperidol attenuated the number of operant lever-pressing responses, the conditioned motivational properties of environmental cues are unaltered by treatment with the same D_2 receptor antagonist.

Key words: Haloperidol, dopamine, D_2 receptors, incentive motivation, rat, lever pressing, stimulus control

Psikotik bozuklukların tedavisinde, nöroleptikler olarak da adlandırılan ve ortak özellikleri dopamin (DA) reseptörlerini bloklamak olan antipsikotik ilaçların kullanılmaya başlanması, bu ilaçların etki mekanizmalarının araştırılmasına neden olmuş ve bu amaçla gerçekleştirilen çalışmalar, bir nörotansmitter olan DA hakkındaki bilgi birikiminin artmasına katkılarda bulunmuştur. Başlangıçta psikotik bozukluklarla ve Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilen dopaminerjik sistemler (Carlton ve Manowitz, 1984; Cohen ve Servan-Schreiber, 1992), artan araştırmaların bulguları yardımıyla madde kullanımı ve kötüye kullanımı (Franken, 2003; Robinson ve Berridge, 1993; Wise ve Bozarth, 1987), ödül ve ödülle ilişkili güdülenme süreçleri (Berridge, 2004; Bozarth, 1991, 1994; Kelley, 2004; Salamone ve Correa, 2002; Wise, 1982) ile çalışma belleği (Kelley, 2004) ve davranış stratejilerinin planlanmasıyla (Coenders, Kerbusch ve Vossen, 1993; Grace, 2002) ilişkili olarak da incelenmeye başlanmıştır.

Dopaminerjik sistemlerin yukarıda belirtilen davranışsal süreçlerle ilişkilerinin incelendiği araştırmaların büyük bir kısmında, ilgilenilen davranışsal süreç laboratuvar koşullarında, öğrenme psikolojisinin ilke ve işlemlerinden yararlanılarak deney hayvanlarında modellenmekte ve dopaminerjik sistemin işleyişi üzerinde doğrudan ya da dolaylı olarak agonist (iletimi arttırıcı) ya da nöroleptikler gibi antagonist (iletimi azaltıcı) etki yapan deneysel müdahalelerin modellenen süreç üzerindeki etkileri çalışılmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmında ise, nöroleptiklerin olumlu pekiştireç elde etmeye yönelik edimsel davranışlar üzerindeki etkileri incelenmektedir.

Düşük miktarlardaki nöroleptiklerin deney hayvanlarında; yiyecek (Horvitz ve Ettenberg, 1989; Rolls ve ark., 1974), su (Gerber, Sing ve Wise, 1981; Rolls ve ark., 1974), beyin içi elektriksel uyarımı (ICBS-Intra Cranial Brain Stimulation) (Fouriezos ve Wise, 1976) ve kokain, amfetamin ya da eroin (Bozarth ve Wise, 1981; Nakajima, 1986) gibi pekiştireçlerle pekiştirilen çeşitli edim-

sel davranışlarda yavaşlamaya/azalmaya yol açtıkları bilinmektedir. Bu bulgunun Skinner kutusundaki davranım sıklığı, davranımlar arası süre ve davranım süresi (Fowler ve Kirkpatrick, 1989; Gramling ve Fowler, 1985; Trevitt, Atherton, Aberman ve Salamone, 1998), koşu yolundaki koşma hızı (Wirtshafter ve Asin, 1985) ya da koşullu yer tercihi (conditioned place preference-CPP) (Acquas, Carboni, Leone ve Di Chiara, 1989) gibi farklı davranış ölçümleri için tutarlılık göstermesine karşın, gözlenen bozulmanın nedenleri üzerinde bir uzlaşma bulunmamaktadır. Yukarıda özetlenen bulguları açıklamak üzere çeşitli kuramsal yaklaşımlar geliştirilmiştir (Ahlenius, 1979; Fowler, 1990; Mason, Beninger, Fibiger ve Phillips, 1980; Salamone, 1991; Wise, 1982). Bu yaklaşımlardan bir tanesi, DA antagonistlerinin güdülenmeyle ilgili süreçler üzerindeki olası etkilerine vurgu yaparak, geçtiğimiz 30 yılda DA ve davranış ilişkisinin araştırıldığı çalışmalara ve bu çalışmalar sonucunda oluşturulan kuramsal çerçevelere şekil vermiştir.

DA antagonistlerinin edimsel davranışlar üzerindeki bozucu etkilerinin güdülenmeyle ilişkili olabileceğini öne süren ilk kuramsal model Wise (1982) tarafından geliştirilen haz yitimi (anhedoni) kuramıdır. Salamone ve Correa, (2002) tarafından “genel haz yitimi kuramı” olarak da adlandırılan bu kurama göre, hem birincil hem de ikincil olumlu pekiştireçler organizma için haz verici (hedonik) etkilere sahiptir (Wise, 1982). Wise’a (1982) göre bu etki, pekiştirecin beyindeki bir haz sisteminin faaliyetlerinde artışa yol açması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Çeşitli araştırmacılar (Bozarth, 1990, 1991, 1994; Wise ve Rompre, 1989), modelin varlığını savunduğu haz sisteminin, mezolimbik dopaminerjik sistem olduğunu ileri sürmüştür. Bozarth’a (1991, 1994) göre, mezolimbik dopaminerjik sistemin faaliyetlerindeki artış, bu artışa yol açan ya da bu artışla ilişkili olan yaşantının pekiştirici olmasını sağlayıp, aynı yaşantıdan yeniden geçmek için güdülenmeyi arttırırken, aynı sistemin faaliyetlerindeki azalma, mevcut pekiştirecin haz

verme özelliğinin kısmen ya da tamamen yitimine ve dolayısıyla da pekiştirecin elde edilmesi için güdünün azalmasına yol açmaktadır. Mezolimbik sistemdeki dopaminerjik reseptörleri bloklayan nöroleptikler, pekiştireçlerin haz verici etkilerini azaltmakta ve ilaç etkisi altındaki deney hayvanları, davranışta bulunma istekliliklerini yitirmektedirler. Bu nedenle, nöroleptikler edimsel davranışların olumlu pekiştirme yoluyla kazanılmasını güçleştirmekte veya olumlu pekiştirme yoluyla kazanılmış olan davranışların sonuçlarına bağlı olarak sürdürülmesini engellemektedir (Wise ve Rompre, 1989).

Haz yitimi kuramı, dopaminerjik sistemler ve çeşitli davranışsal süreçler arasındaki ilişkilerin incelendiği çok sayıda araştırmaya zemin hazırlamıştır. Ancak, DA antagonistlerinin etkisi altındaki deneklerde gözlenen davranış farklılaşmalarının, ilaca bağlı genel bir güdülenme sorunu ile açıklanamayacağına işaret eden bulgulardaki artış, haz yitimi kuramının oldukça basit ve açıklayıcılığı olmayan bir görüş olarak kabul edilmesine neden olmuştur (Berridge, 2004; Fowler, 1990; Salamone ve Correa, 2002; Salamone, Cousins ve Snyder, 1997).

Haz yitimi kuramına yöneltilen eleştirilere karşın, dopaminerjik sistemler ve güdüsel süreçlerin birbirleriyle ilişkili olduğu görüşü tamamen terk edilmemiş, DA ve güdü ilişkisinin yeniden tanımlanması için farklı yaklaşımlar geliştirilmiştir (Berridge, 2003, 2004; Robinson ve Berridge, 1993). Aralarında farklılıklar bulunmasına karşın, DA ve güdü ile ilgili süreçleri ilişkilendirmek için geliştirilen yeni yaklaşımların üzerinde uzlaştıkları en önemli nokta, olumlu pekiştirmenin gerçekleştiği ortamlarda edimsel davranışın başlatılması, yönlendirilmesi ve sürdürülmesini sağlayan süreçler ile edimsel davranışların pekiştirilmesini sağlayan süreçlerin birbirlerinden ayrılarak incelenmesi gerektiğinin kabulüdür (Berridge, 2003, 2004; Berridge ve Robinson, 1998; Ettenberg ve McFarland, 2003; McFarland ve Ettenberg, 1998; Milgram, 2004; Salamone ve Correa, 2002). Bu ayırım çerçevesin-

de, dopaminerjik sistemlerin işleyişi ile davranışın sonuçlarının davranışta bulunan organizma üzerindeki etkileri arasındaki ilişki yerine, edimsel koşullama ortamlarında gerçekleşerek hedef obje ile (olumlu pekiştireçle) etkileşime neden olan ya da hedefin yakınlığını, elde edilebilirliğini veya olasılığını arttıran davranışların başlatılıp yönlendirilmesini sağlayan güdüsel süreçler ve DA arasındaki ilişki incelenmeye başlanmıştır (Berridge, 2004; Ettenberg ve McFarland, 2003; McFarland ve Ettenberg, 1998; Robinson ve Berridge, 1993; Salamone ve Correa, 2002).

Olumlu pekiştireçlerle ilgili güdüsel süreçler oldukça karmaşık olmakla birlikte en önemli bileşenlerinden bir tanesinin özendirici (incentive) güdü olduğu ileri sürülmektedir (Berridge, 2003, 2004; Berridge ve Robinson, 1998; Robinson ve Berridge, 1993). Robinson ve Berridge'e (1993) göre özendirici güdünün kazanılması ve davranış etkileyebilmesi için; bir dış uyaran, olay ya da yerin pekiştireçle ilişkilendirilmesi ve bunların zihinsel temsillerinin dikkat çekici hale gelmesi, yani özendirici değer/önem (incentive salience) kazanması gereklidir.

Çevresel uyaranların özendirici değer kazanması ve davranışı başlatıp yönlendirir hale gelmesinin üç aşamalı bir süreç sonucunda gerçekleştiği ileri sürülmektedir (Berridge, 2003; Berridge ve Robinson, 1998; Robinson ve Berridge, 1993). Bu sürecin ilk aşamasında, belirli bir davranışı izleyen pekiştireç, duyumdan alınan hazzın temelini oluşturan hoşlanmayı ortaya çıkarır. Bir dış uyaran, olay ya da yerin özendirici değer kazanması sürecinin bu ilk aşamasında dopaminerjik sistemin önem taşımadığı ileri sürülmektedir (Berridge, 2003; Berridge ve Robinson, 1998; Kelley, 2004). Sürecin ikinci aşamasında ise, yaşanan hoşnutluğun, yaşantının gerçekleştiği ortamla veya bu ortamdaki nesne ve olaylarla klasik koşullama yoluyla ilişkilendirilmesi gerçekleşir (Berridge, 2003; Berridge ve Robinson, 1998; Robinson ve Berridge, 1993). Özendirici değer kazanma sürecinin son aşamasında, hazla ilişkilendirilmiş olay, ortam ya da nesne-

lere ait algı ya da zihinsel temsillere değer/önem atfedilir (Berridge, 2003, 2004; Berridge ve Robinson, 1998; Robinson ve Berridge, 1993). Özendirici değer yüklenilen bir uyarının varlığı onunla ilişkilendirilen pekiştirece duyulan isteği tetiklemekte ve hedefe yönelik davranışların başlatılması ve sürdürülmesini sağlamaktadır. Ancak bu durum artık pekiştirecin haz vericiliğinden (hoşlanmadan) bağımsız olarak gerçekleşmektedir (Berridge, 2003, 2004; Berridge ve Robinson, 1998; Robinson ve Berridge, 1993). Görüldüğü gibi, özendirici güdülenme kuramına göre, pekiştirme işlemi sırasında işlevleri ve temellerindeki nöral mekanizmaları farklılıklar taşıyan ve kuramcılar tarafından “isteme” (wanting) ve “hoşlanma” (liking) olarak adlandırılan iki ayrı süreç iş başındadır.

Özendirici güdülenme yaklaşımına göre, bir uyarının pekiştireçle ilişkilendirilerek özendirici özellikler kazanması süreci ile bu özellikleri kazanmış olan bir uyarının edimsel davranışı başlatması, yönlendirmesi ve sürdürülmesini sağlaması, dopaminerjik sisteme yapılan müdahalelerden etkilenecektir ve bu süreçler bozulacaktır (Berridge, 2003, 2004; Berridge ve Robinson, 1998; Robinson ve Berridge, 1993).

Davranışı kontrol eden uyarılar ve davranış arasındaki ilişkinin dopaminerjik sistemlere yapılan müdahalelerden etkilenebileceği ve bunun da edimsel davranışta bozulmaya yol açabileceği görüşü Salamone (1991, 1992) tarafından da ileri sürülmüştür. Salamone ve arkadaşları (Salamone ve Correa 2002; Salamone ve ark., 1997), dopaminin özellikle de nukleus akkumbensteki dopaminin, davranışların çevresel uyarılarca başlatılıp yönlendirilmesini sağlaması açısından önemli olduğunu savunmaktadır. Bu sürecin başlaması için ise güdüsel öneme sahip bir uyarının nukleus akkumbenste dopaminerjik artışa yol açmasının gerekli olduğu belirtilmiştir (Deadwyler, Hayashizaki, Cheer ve Hampson, 2004; Phillips, Stuber, Heien, Vightman ve Carelli, 2003; Salamone ve ark., 1997). Berridge'e (2003) göre de, pekiştireci haber veren ipuçları nukleus akkumbenste dopaminerjik

aktiviteyi arttırmakta ve bunun sonucunda da isteklilikte artış meydana gelmektedir. Çeşitli araştırmalarda (Bassareo ve Di Chiara, 1999; Datla, Ahier, Young, Gray ve Joseph, 2002; Schultz, Dayan ve Montague, 1997) varlığı gösterilen bu artış sayesinde koşullu uyarının güdüsel öneminin hipokampus, amigdala ve korteksten gelen bilgiler de kullanılarak değerlendirildiği ve deneğin pekiştireç elde etmek için harekete geçerek, pekiştireci elde etmek için uygun davranışları sürdürdüğü belirtilmektedir (Horvitz, 2002; Toates, 2001).

Yukarıda özetlenen süreç dopaminerjik olması nedeniyle nöroleptiklerden etkilenmeye açık olmakla birlikte, bu süreci belirleyen yaşantılardaki farklılaşmaların da nöroleptiklerin davranışsal etkilerini değiştirebileceği ileri sürülmektedir (Grace, 2002; Horvitz ve Eyny, 2000; Salamone ve ark., 1997). Örneğin; özendirici önem kazanmış uyarıların varlığında nukleus akkumbenste gerçekleşen dopaminerjik artışın, DA antagonistlerinin dopaminerjik iletimde neden olduğu engellemenin üstesinden gelebileceği savunulmaktadır (Grace, 2002; Horvitz ve Eyny, 2000; Salamone ve ark., 1997). Bu durumda, özendirici öneme sahip bir uyarın tarafından kontrol edilmekte olan bir edimsel davranışın antipsikotiklerin bozucu etkilerine duyarlılığının, aynı davranışın bu uyarın tarafından kontrol edilmediği ya da özendirici önemi daha düşük olan bir uyarın tarafından kontrol edildiği koşullara göre daha düşük olması beklenir (Horvitz ve Eyny, 2000; Robinson ve Berridge, 1993). Salamone ve Correa (2002), davranışın koşullu uyarınlarca kontrolünün, DA antagonistlerinin davranışsal etkilerinde bir fark yaratıp yaratmadığının incelenmesi gerektiğini, ancak bu konunun yeterince araştırılmamış olduğunu vurgulamaktadır. Bu konunun araştırılması sadece nöroleptiklerin davranışsal etkilerinin açıklanabilmesi için değil, güdü ile ilgili süreçlerin nörobiyolojik temellerinin daha iyi anlaşılabilmesi için de yararlı olacaktır. Güdü ile ilgili süreçlerin nörobiyolojik mekanizmaları hakkında sahip olunan bilgiler ise özellikle, madde bağımlılığının sürdürülmesine ve tedavisin-

de başarısızlığa yol açan çeşitli etkenlerin tanımlanmasında ve Parkinson bozukluğunun çeşitli belirtilerinin anlaşılmasında ve tedavisinde yeni açılımlar sağlayacaktır (Berridge, 2003; Crombag, Grimm ve Shaham, 2002; Deadwyler ve ark., 2004; Franken, 2003; Kritikos ve ark., 1995; Phillips ve ark., 2003; Robinson ve Berridge, 1993).

Davranışı kontrol eden çeşitli çevresel uyaranlar ile deney hayvanlarının davranışları arasındaki ilişkinin nöroleptiklerden nasıl etkilendiğini doğrudan test eden çok az sayıda araştırma bulunmaktadır (Beninger ve Hahn, 1983; Beninger ve Herz, 1986; Blackburn, Phillips ve Fibiger, 1987; Coenders ve ark., 1993; Crombag ve ark., 2002; Franklin ve McCoy, 1979; Horvitz ve Ettenberg, 1991; Horvitz ve Eyny, 2000; Lynch ve Carey, 1987; McFarland ve Ettenberg, 1997, 1998, 1999). Bu araştırmalar; davranışı kontrol eden uyaranların türü, bu uyaranlarca kontrol edilen davranışlar, DA antagonistlerinin etkilerinin davranışın uyaranlarca kontrolüne bağlı olarak farklılaşp farklılaşmadığını göstermeye yönelik işlemler ve araştırmalarda kullanılan DA antagonistleri açısından farklılıklara sahiptir.

Bu araştırmaların bazılarında araştırmacılar, olumlu pekiştireç elde etmeye yönelik edimsel davranışların bağlamsal veya iyi tanımlanmış uyaranlarca kontrol edilmesini sağlayıp, nöroleptiklerin bu davranışlar üzerindeki etkilerinin çevresel uyaran koşullarındaki farklılaşmalara bağlı olarak değişip değişmediğini incelemişlerdir (Clody ve Carlton, 1980; Ettenberg ve McFarland, 2003; Franklin ve McCoy, 1979; Horvitz ve Eyny, 2000; McFarland ve Ettenberg, 1997, 1998). Bu araştırmaların bulguları, DA D₂ reseptör antagonistlerinin davranış üzerindeki etkilerinin davranışın uyaran tarafından kontrol edilip edilmediğine bağlı olarak farklılaştığını, uyaran tarafından kontrol edilen davranışların DA antagonizminden etkilenmediğini göstermektedir.

Yukarıda özetlenen bulgular, sıçanlarda davranışı kontrol eden uyaranların bu özelliklerini nöro-

leptik etkisi altında bile koruduklarına ve pekiştireçle ilişkilendirilmiş uyaranlarca kontrol edilen edimsel davranışların DA antagonistlerinden etkilenmediğine işaret etmektedir. Bu nedenle, edimsel davranışların özendirici değere sahip uyaranlarca kontrolünün dopamine bağlı olmadığı ileri sürülmüştür (Horvitz ve Ettenberg, 1991; McFarland ve Ettenberg, 1997, 1999). Ancak, bu görüşe temel teşkil eden bulguların rapor edildiği araştırmaların hemen hemen tamamında sıçanların koşu yolundaki koşma davranışlarının ele alındığı ve bu davranışı incelemek için kullanılan deneysel yöntemin, deneklere günde bir kez davranışta bulunma fırsatının verildiği ayrışık denemeler yöntemi olduğu dikkat çekmektedir. Bu durumda, herhangi bir genelleme yapılmadan önce, dopaminin özendirici güdülenme sürecinde rol oynamadığı savının farklı yöntemler kullanılarak başka davranışlar için de geçerli olup olmadığına sınanmasının yararlı olacağı belirtilmektedir (Ettenberg ve McFarland, 2003). Kısacası, eldeki veriler, edimsel davranışın uyaranlarca kontrolü ve DA arasındaki olası bir ilişkinin reddedilmesi için yeterli değildir.

Bu araştırmanın amacı davranış tekrarına izin veren serbest edim yönteminin kullanıldığı bir deneysel düzenlemeden yararlanılarak, bir DA D₂ reseptör antagonisti olan haloperidolün, sıçanların pekiştireç elde etmek için bir Skinner kutusunda gerçekleştirdikleri pedala basma davranışları üzerindeki etkilerinin davranışın çevresel uyaranlarca kontrol edilip edilmediğine ve davranışı kontrol eden uyaran türüne bağlı olarak farklılaşp farklılaşmadığını incelemektir.

Yöntem

Araştırmada deney hayvanlarına yapılan uygulamalar Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulunca onaylanmış (Karar Tarihi: 10.07.2002, Karar No: 2002/36-05) ve deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen uygulamalarda etik kurulun belirlediği kurallara uyulmuştur.

Örneklem

Deneyde 24 adet erkek, albino Wistar sıçan denek olarak kullanılmıştır. Ancak, deney süresince gerçekleşen denek kaybı nedeniyle araştırma 21 denekle tamamlanabilmiştir. Deney başlangıcında 90-110 günlük olan sıçanların ortalama ağırlıkları 259 gramdır.

Çalışma süresince istedikleri kadar yem tüketebilecekleri kafeslerde barındırılan denekler, bu deneyden önce herhangi bir deneysel işlemde geçmemiş olup, ilaç veya enjeksiyonla ilgili herhangi bir yaşantıları yoktur. Deneklerin barındırıldığı odanın ışıklandırılması 12 saat aydınlık (08:00-20:00) ve 12 saat karanlık (20:00-08:00) döngüsü sağlanacak şekilde düzenlenmiştir. Deney boyunca tüm işlemler bu döngünün aydınlık safhasında gerçekleştirilmiştir.

Tüm denekler, deney boyunca günde toplam bir saat su tüketmelerine izin veren bir su yoksunluğu tarifesine tabi tutulmuşlardır.

Veri Toplama Araçları

Deney Aygıtı. Deney, sıvı pekiştireç verilmesini sağlayan bir mekanizmaya sahip olan bir Skinner kutusunda (Ralph Gerbrands Co., Inc. Arlington, Massachusetts, USA) gerçekleştirilmiştir. Pedalın 3 cm yukarısına yerleştirilmiş olan 12 voltluk bir ampulden sağlanan ışık, deney gruplarından birisi için pedala basma davranışının pekiştireçle sonuçlanacağını haber veren bir uyarıcı olarak kullanılmıştır. Bir sinyal jeneratörü (Wavetek, SanDiego, California, USA) tarafından üretilerek, deney aygıtı üzerine yerleştirilen bir hoparlör (4 Ω , 1 Ω) aracılığı ile verilen 1500 Hz, 80 db ses ise diğer deney grubu için aynı amaçla kullanılmıştır. Ses düzeyi, literatür (Ross ve LoLordo, 1987) esas alınarak belirlenmiştir. Pedala basma sayısı, Skinner kutusuna bağlı olan bir bilgisayar (IBM-PC2) yardımıyla kaydedilmiştir.

İlaç. Bu çalışmada, bir DA D₂ reseptör antagonisti olan haloperidolün davranışsal etkileri ilacın ilgili literatür (örn. Fowler ve Senyuz, 1993) teme-

linde belirlenen üç farklı miktarı (0.08, 0.16 ve 0.32 mg/kg) kullanılarak test edilmiştir.

İlaç çözeltileri (1 ml/kg) ilaç uygulamasının yapıldığı günün sabahında hazırlanmıştır. Deneklere ilaç verilmesi; ilaç etkisi altında davranış ölçümlerinin alındığı günlerde, her bir sıçan için günlük denemelere başlanılmasından 45 dakika önce, karın zarı içerisine (i.p.) enjeksiyon yoluyla gerçekleştirilmiştir.

İşlem

Deneklere, laboratuvara getirilmelerini izleyen ilk 4 gün herhangi bir uygulama yapılmamış ve laboratuvar koşullarına uyum sağlamaları için zaman tanınmıştır. Uyum süresi sonrasında, deneklerin günlük su tüketimleri kademeli olarak artan bir şekilde kısıtlanmış ve deneklerin kafeslerinde günde 1 saat süreyle su tüketmelerine izin veren bir yoksunluk tarifesi uygulanmaya başlanmıştır. Su yoksunluğu tarifesi deneyin geri kalan kısmı boyunca yürürlükte kalmıştır. Daha sonra toplam dört aşamadan oluşan deneysel uygulamalara geçilmiştir. Bu aşamalar aşağıda özetlenmiştir:

I. aşama. İlk aşamada, her bir deneğe, Skinner kutusunda su elde etmek için pedala basma davranışı kazandırılmıştır. Denekler günde 10'ar dakikalık koşullama denemelerine tabi tutulmuşlardır. Bir denemede en az 10 kez pedala basabilen her deneğin öğrenme ölçütünü yerine getirdiği kabul edilmiş ve bu aşama o denek için sonlandırılmıştır.

II. aşama. Denekler pedala basma davranışını kazandıktan sonra, seçkisiz olarak üç gruba ayrılmış ve gruplar deney koşullarına seçkisiz olarak atanmıştır. Bu aşamadaki koşullama denemeleri de 10 dakika süre ile sınırlandırılmıştır. Davranışı gerçekleştirdikleri ortamda var olan görsel/işitsel uyarıcı farklılaşmaları haricindeki uygulamalar, her üç grup için de aynıdır. Kontrol grubunda yer alan denekler (n = 6) için pedal, deneyci tarafından bir dakika aktif (basıldığında pekiştireç sağlayan mekanizmayı harekete geçiren), bir dakika pasif (basıldığında pekiştireç sağlayan mekanizmayı etkilemeyen) konuma getirilmiştir. Daha sonra bu döngü

deneme sonuna kadar tekrarlanmıştır. Deneş gruplarından birisi için ışık (ışık grubu, n = 8), diğeri için ise ses (ses grubu, n = 7), birer dakika süreyle pedalin aktif olduğunu haber veren uyarılar olarak kullanılmış ve denekler sadece bu uyarıların varlığında pedala bastıklarında su elde edebilmişlerdir (S+ koşulu). Bu uyarıların yokluğunda (S- koşulu) gerçekleşen pedala basma davranışları ise pekiştirilmemiştir. Pekiştirecin elde edilebilir olduğu ve olmadığı durumların sıralaması her bir denek ve her bir gün için ayrı ayrı, seçkisiz olarak belirlenmiştir. Skinner kutusunda bulunan her denek, kutuda bulunduğu sürenin toplam 5 dakikasını pedala basma davranışının pekiştirildiği (S+ koşulu), geri kalan süreyi ise pedala basmanın pekiştirilmediği (S- koşulu) koşullarda geçirmiştir. Pekiştirecin elde edilebilir olduğu koşulda, sabit oranlı (FR1) pekiştirme tarifesi uygulanmıştır. 10 dakikalık deneme süresinin bitiminde oturuma son verilerek denek kafesine alınmış ve 30 dakika sonra bir saat süreyle su tüketmesine imkan verilmiştir.

Denekler için bu aşamanın sonlandırılmasının ölçütü; iki ardışık gün, 10'ar dakikalık koşullama denemelerinde, pedala basma davranışlarının % 65'ini pekiştirecin elde edilebilir olduğu dönemde gerçekleştirmeleridir.

III. aşama. Tüm denekler ayırt etme ölçütünü yerine getirdikten sonra, 6 gün boyunca detayları II. aşamada açıklanan işlemlere devam edilmiştir.

IV. aşama. Dördüncü aşamada ilaç etkileri test edilmiştir. Denekler haloperidolün araştırmada kullanılan tüm düzeylerine (0.08, 0.16 ve 0.32 mg/kg, i.p.) birer kere maruz bırakılmış ve ilacın farklı miktarları, olası bir sıralama etkisini engellemek amacıyla Latin Kare desenine uygun olacak şekilde dengelenerek verilmiştir. Her bir ilaç uygulaması, olası ilaç birikimi etkisini ortadan kaldırmak için birbirlerinden ikişer gün aralıklarla gerçekleştirilmiştir. Haloperidol enjeksiyonu günlerini birbirinden ayıran ikişer günlük zaman dilimlerinde de davranış ölçümleri alınmaya devam edilmiştir. Ancak bu günlerden ilkinde deneklere hiçbir enjeksiyon ya-

pılmazken, bunu izleyen gün, her bir deneğe, denemelerden 45 dakika önce serum fizyolojik (1ml/kg) enjekte edilmiştir. Bu aşamada Skinner kutusu içerisinde gerçekleştirilen işlemler, deneyin III. aşamasında gerçekleştirilen işlemlerle aynıdır.

Bulgular

Verilerin analizi öncesinde, deneklerden alınan davranış ölçümleri aşağıda özetlenen düzenlemelere tabi tutulmuştur.

Araştırmada serum fizyolojik enjeksiyonu farklı günlerde olmak üzere iki kez gerçekleştirilmiş ve iki farklı günde de davranış ölçümleri alınmıştır. İlacın sıfır miktarının uygulandığı iki farklı günde kaydedilen davranış ölçümleri arasında fark olup olmadığı 3 (grup) X 2 (koşul: S+ ve S-) X 2 (gün) son iki faktörde tekrar ölçümlü ANOVA kullanılarak sınanmıştır. Analiz sonuçları; sadece koşul temel etkisinin manidar olduğunu göstermiştir ($F(1,18) = 255.76, p < .01$). Analizin, tüm deneklerin 1. ve 2. salın gününde sergiledikleri performansta farklılaşma olmadığını göstermesi nedeniyle, her bir deneğin, S+ ve S- koşulları için ayrı ayrı olmak üzere, bu iki günün davranış sayısı değerlerinin ortalaması hesaplanmış ve ilacın sıfır miktarı altındaki performansı temsil eden değer olarak daha sonraki analizlerde kullanılmıştır.

Hatırlanacağı gibi, her deneğin her bir deney oturumundaki pedala basma sayısı, S+ ve S- koşullarında, birer dakikalık 5 zaman dilimi için kaydedilmiştir. Analizler öncesinde, her bir koşulda gerçekleşen toplam pedala basma sayısı 5'e bölünerek, her deneğin ölçümlerin alındığı deney oturumundaki performansını temsil eden ortalama S+ ve S- koşulu pedala basma değerleri elde edilmiştir. Ortalama pedala basma değerleri analizlere tabi tutulan bağımlı değişkenlerden bir tanesini oluşturmaktadır.

Ayrıca, ilaç etkisi altındaki görelî performans farklılaşmalarını ifade eden bir gösterge olarak her bir denek ve ilaç miktarı için S+ koşulunda yapılan davranış sayısının aynı denek tarafından aynı ilaç miktarı etkisi altında gerçekleştirilen toplam davra-

niş sayısına bölünmesiyle elde edilen değer 100 ile çarpılmasıyla bir oran değeri hesaplanmıştır. Davranışta ısrarcılığın göstergesi olarak kabul edilen bu değer verilerin analizinde kullanılan diğer bağımlı değişkendir.

İstatistiksel analizler, yukarıda belirtilen bağımlı değişkenlere ait değerler grup üyeliği ve ölçümler sırasında etkisi altında olunan ilaç miktarına göre düzenlendikten sonra gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen tüm istatistiksel analizler için $\alpha = .01$ manidarlık düzeyi esas alınmıştır.

Pedala basma sayısı için veriler; 3 (Grup) X 2 (Koşul) X 4 (İlaç miktarı) son iki faktörde tekrar ölçümlü ANOVA kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1'de özetlenen analiz sonuçları, grup temel etkisinin manidar olmadığını göstermektedir. Buna karşın ilaç miktarı ve koşul temel etkilerinin manidar olduğu görülmüştür (sırasıyla, $F(3, 54) = 169.165, p < .01$; $F(1, 18) = 44.596, p < .01$). Analiz sonuçlarına göre, ilaç miktarı X koşul ortak et-

kisi de manidardır, $F(3, 54) = 10.014, p < .01$. Grup X ilaç miktarı, grup X koşul, grup X koşul X ilaç miktarı ortak etkileri ise manidar değildir. Bu sonuçlara göre, hangi grupta yer aldıkları fark etmeksizin, tüm deneklerin pedala basma davranışları, ilacın miktarına bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte, ilacın pedala basma davranışı üzerindeki etkileri davranışın hangi koşullar altında gerçekleştiğine bağlı olarak da farklılaşmaktadır.

Deneklerin S+ ve S- koşullarında gerçekleştirildikleri davranış sayılarının ortalamaları gruplar ve haloperidolün her bir miktarı için Şekil 1'de gösterilmektedir.

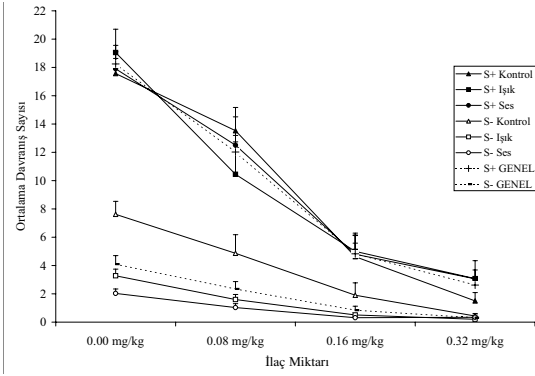
Grup etkisinin manidar olmaması nedeniyle bütün grupların verileri bir araya getirildikten sonra, ilaç miktarı X koşul etkileşiminin kaynağını incelemek amacıyla, iki farklı yol izlenmiştir. İlk olarak, S+ ve S- koşulları için ayrı ayrı olmak üzere tek yönlü, tekrar ölçümlü ANOVA ve eğilim analizleri uygulanmıştır. İkinci olarak ise, deneklerin her bir ilaç miktarı etkisi altındaki davranış sayısı ortalamaları Tukey testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Tablo 1

İlaç aşaması davranış sayısı ölçümlerine uygulanan 3 (Grup) X 2 (Koşul) X 4 (İlaç miktarı) son iki faktörde tekrar ölçümlü ANOVA sonuçları

Değişim Kaynağı	Kareler Toplamı	S.D.	Ortalama Kare	F
Gruplar arası				
Grup	48.347	2	24.173	1.220
Hata (Grup)	356.605	18	19.811	
Grup içi				
İlaç miktarı	5172.415	3	1724.138	169.165*
Grup X İlaç miktarı	128.734	6	21.456	2.105
Hata (İlaç miktarı)	550.370	54	10.192	
Koşul	294.522	1	294.522	44.596*
Grup X Koşul	9.554	2	4.777	0.723
Hata (Koşul)	118.875	18	6.604	
İlaç miktarı X Koşul	169.713	3	56.571	10.014*
Grup X İlaç miktarı X Koşul	42.432	6	7.072	1.252
Hata (İlaç miktarı X Koşul)	305.064	54	5.649	

* $p < .01$



Şekil 1. İlaç Aşamasında S+ ve S- koşullarında Gerçekleştirilen Ortalama Davranış Sayıları ve Standart Hata Değerlerine Ait Eğriler. Kesintili çizgiler tüm deneklere ait değerleri göstermektedir.

S+ koşulu için gerçekleştirilen ANOVA sonuçları, ilaç miktarı etkisinin manidar olduğunu göstermiştir ($F(3, 60) = 84.425, p < .01$). Eğilim analizi ise, manidar bir doğrusal eğilimin varlığını ortaya koymuştur ($F(1, 20) = 294.958, p < .01$). Şekil 1'de görüldüğü gibi, ilaç miktarı arttıkça tüm deneklerin S+ koşulunda gerçekleştirdikleri pedala basma sayıları azalmaktadır.

ANOVA sonuçları, S- koşulunda gerçekleştirilen pedala basma sayıları için de ilaç miktarı etkisinin anlamlı olduğunu göstermiştir ($F(3, 60) = 26.919, p < .01$). Eğilim analizi ise, S- koşulu için manidar bir 2. dereceden (quadratic) eğilimin varlığını ortaya koymuştur ($F(1, 20) = 8.702, p < .01$). Varlığı saptanan 2. dereceden eğilimin yorumlanabilmesi amacıyla, Tukey testi kullanılarak ortalamalar arası karşılaştırmalar gerçekleştirilmiştir. Tukey testi sonuçlarına göre; haloperidolün 0.00 ile 0.08 ($q_{4-20} = 8.44, p < .01$), 0.00 ile 0.16 ($q_{4-20} = 15.65, p < .01$), 0.00 ile 0.32 ($q_{4-20} = 18.19, p < .01$), 0.08 ile 0.16 ($q_{4-20} = 7.21, p < .01$) ve 0.08 ile 0.32 mg/kg ($q_{4-20} = 12.15, p < .01$) miktarlarının etkisi altında gerçekleşen pedala basma sayısı ortalamaları arasında manidar farklılıklar görülürken, 0.16 ile 0.32 mg/kg miktarları için hesaplanan ortalamalar arasında manidar bir farkın olmadığı bulunmuştur. Ek analiz sonuçları S- koşulunda deneklerin performanslarında 0.16 mg/kg haloperidol etkisi altında

ortaya çıkan ve ilacın 0.32 mg/kg'lık miktarında da varlığını koruyan bir taban etkisinin gözlemlendiğini ortaya koymaktadır.

Şekil 1'de görüldüğü gibi tüm gruplar için, ilaç miktarı arttıkça S+ koşulundaki ortalama değerler ile aynı deneklerin S- koşulundaki ortalama değerleri arasındaki fark kapanmaktadır. İlaç miktarındaki artışla birlikte azalma gösteren bu farkın ilaç miktarlarından en az birisi için manidar olmamasının da ilaç miktarı X koşul etkileşimine yol açabileceği düşünülerek, S+ ve S- koşulu ortalamaları her bir ilaç miktarı için Tukey testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tukey testleri sonucunda, bütün ilaç miktarları için S+ ve S- koşulları arasındaki farklılıkların manidar olduğu bulunmuştur. Diğer bir deyişle, 0.00, 0.08, 0.16 ve 0.32 mg/kg miktarları için, S+ koşulu ortalamaları (sırasıyla; $\bar{X} = 18.243, 12.019, 4.829, 2.619$), S- koşulu ortalamalarından (sırasıyla; $\bar{X} = 4.1, 2.343, 0.843, 0.314$) manidar olarak daha yüksektir (sırasıyla; $q_{8-54} = 84.46, 57.79, 23.80, 13.77, p < .01$).

İlaç etkisi altında gözlenen performans azalması her iki koşulda da ortaya çıkmakla birlikte, ilacın S+ koşulunda gerçekleştirilen davranışların toplam davranışlara oranında bir farklılaşma yaratıp yaratmadığı da bu araştırmada ele alınmıştır. Davranış oranlarının gruplara ve ilaç miktarına bağlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığını sınamak amacıyla verilere 3 (Grup) X 4 (İlaç miktarı) son faktörde tekrar ölçümlü ANOVA uygulanmıştır. Analiz sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Analiz sonuçları grup temel etkisinin manidar olduğunu ortaya koymuştur ($F(2, 18) = 21.805, p < .01$). Bu sonuçlar, gruplardan en az bir tanesinin davranış oranının diğerlerinden farklı olduğunu ortaya koymaktadır. Analiz sonuçlarına göre, ilaç miktarı temel etkisi ile ilaç miktarı X grup ortak etkisi ise manidar değildir. Diğer bir deyişle, gruplar arası farklılıklara karşın kontrol, ışık ve ses gruplarında yer alan deneklerin S+ koşulunda davranışta bulunma tercihleri, ilacın bütün miktarlarında korunmuştur. Tüm gruplar ve ilacın her

Tablo 2

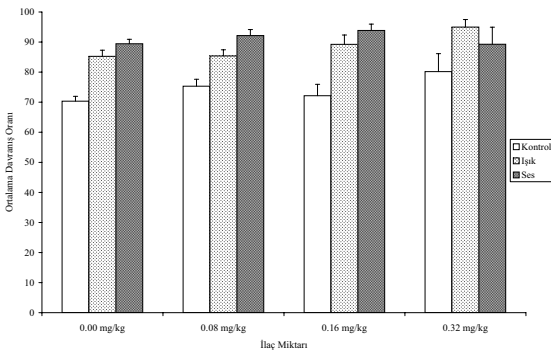
İlaç aşaması S+ koşulunun varlığındaki pedala basma yüzdelere uygulanan 3 (Grup) X 4 (İlaç miktarı) son faktörde tekrar ölçümlü ANOVA sonuçları

Değişim Kaynağı	Kareler Toplamı	S.D.	Ortalama Kare	F
Gruplar arası				
Grup	4138.376	2	2069.188	21.805*
Hata (Grup)	1708.076	18	94.893	
Grup içi				
İlaç miktarı	442.666	3	147.555	2.492
Grup X İlaç miktarı	484.701	6	80.783	1.364
Hata (İlaç miktarı)	3197.990	54	59.222	

*p < .01

bir miktarı için hesaplanan oran değerlerinin ortalamaları Şekil 2'de gösterilmektedir.

Gruplar arası farkın kaynağını incelemek amacıyla, tüm ilaç miktarları için veriler birleştirilmiş ve daha sonra Tukey testi kullanılarak gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Analiz sonucu, ışık grubu davranış oranı ortalamasının ($\bar{X} = 88.72$), kontrol grubu davranış oranı ortalamasından ($\bar{X} = 74.5$) manidar bir biçimde yüksek olduğunu göstermiştir ($q_{3-18} = 7.72$, $p < .01$). Benzer şekilde, ses grubunun davranış oranı ortalamasının da ($\bar{X} = 91.178$), kontrol grubu davranış oranı ortalamasından ($\bar{X} = 74.5$), manidar bir biçimde yüksek olduğu bulunmuştur ($q_{3-18} = 9.059$, $p < .01$). Işık ve ses



Şekil 2. İlaç aşaması S+ koşulunda yapılan davranışların, S+ ve S- koşulunda yapılan toplam davranışlara oranı (%) ve standart hatalar.

grubu davranış oranları arasındaki fark ise manidar değildir ($q_{3-18} = 1.347$, $p > .01$).

Tartışma

Bu bölümde, önce pedala basma sayıları ile ilgili bulgular, daha sonra ise oran değerleri ile ilgili bulgular araştırmanın amaçları ve ilgili literatür bağlamında tartışılmaktadır.

Araştırmanın pedala basma sayılarıyla ilgili bulgularından ilki, haloperidolün sıçanların hem S+ koşulunda, hem de S- koşulunda gerçekleştirdikleri edimsel davranış sayılarında azalmaya neden olduğudur. DA antagonistlerinin edimsel davranışlarda veya “kendiliğinden” gerçekleşen davranışlarda azalmaya yol açtığını gösteren çalışmaların (Fowler ve Kirkpatrick, 1989; Mason ve ark., 1980) bulgularını destekleyen bu tablo, mevcut araştırmada haloperidolün aktif miktarlarının kullanıldığının kanıtı olarak değerlendirilmektedir.

Haloperidol etkisi altındaki deneklerde hem S+ hem de S- koşullarında gözlenen davranış azalmasının, ilaç tarafından ortaya çıkartılan genel bir sedasyon etkisinden kaynaklandığı düşünülebilir. Bu araştırmada bu savın reddedilmesine olanak sağlayabilecek ölçümler alınmamıştır. Ancak, Salamone ve arkadaşlarının (1996) haloperidolün sıçan davranışları üzerindeki sedatif etkilerinin de incelendiği deneylerinin bulguları, mevcut çalışmada kulla-

nılan miktarlara oldukça yakın miktarlardaki (0.05-0.15 mg/kg, ip) haloperidolün, ya deneklerin pedala basma davranışlarını etkilemeyecek kadar düşük düzeylerde sedasyona yol açtığını ya da sedasyon ortaya çıkartmadığını göstermektedir. Ayrıca hatırlanacağı gibi mevcut araştırmada, S+ koşulunda ilaç etkisi altında gerçekleşen davranış sayısında ilaç miktarına bağımlı ve doğrusal eğilim izleyen bir azalma gözlenirken, S- koşulunda bir taban etkisinin ortaya çıktığı bulunmuştur (Şekil 1). Hem Salamone ve arkadaşlarının (1996) bulguları hem de deneklerin pedala basma örüntülerinde ilaç etkisi altında gözlenen azalmanın davranışın gerçekleştiği koşullara bağlı olarak farklılıklar göstermesi, her iki koşulda da gözlenen davranış azalmasının genel bir sedasyonla açıklanmasını imkansız kılmaktadır.

S+ ve S- koşullarında ilaca bağlı davranış azalmasının grup üyeliğinden bağımsız bir şekilde gerçekleşmesi, bu araştırmanın davranış sayısı ile ilgili bir diğer bulgusunu oluşturmaktadır. S- koşulunda gerçekleşen davranışların grup üyeliğinden etkilenmesi beklenilmemektedir. Ancak S+ koşulunda davranışları deneyci tarafından değişimlenen bir çevresel uyaran tarafından kontrol edilmeyen kontrol grubu ile, davranışları ses veya ışık tarafından kontrol edilir hale getirilen deney grupları arasında ilaç etkisi altında fark bulunamaması araştırmanın amaçları açısından önem taşımaktadır. Bu bulgu, özendirici önem kazanmış uyarıların varlığında nukleus akkumbenste gerçekleşen dopaminerjik artışın, DA antagonistlerinin dopaminerjik iletimde neden olduğu engellenmenin ve dolayısıyla da haloperidolün davranışsal etkilerinin bir kısmının üstesinden gelebileceğini savunan araştırmacıların (Grace, 2002; Horvitz ve Eyny, 2000; Salamone ve ark., 1997) savlarını desteklememektedir. Buna ek olarak aynı bulgu, DA D₂ reseptör antagonistlerinin olumlu pekiştireç elde etmeye yönelik davranışlar üzerindeki etkilerinin davranışın çevresel uyarıların tarafından kontrol edilip edilmediğine bağlı olarak farklılaştığını, çevresel uyarıların tarafından kontrol edilen davranışların, nöroleptiklerden etkilen-

mediğini gösteren araştırma bulgularıyla da (Ettenberg ve McFarland, 2003; Franklin ve McCoy, 1979; Horvitz ve Eyny, 2000; McFarland ve Ettenberg, 1997, 1998, 1999) çalışmaktadır.

Bu çelişkinin, deneyci tarafından amaçlanılmakla birlikte, kontrol grubundaki deneklerin pedala basma davranışlarının da uyaran kontrolü altına girmesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Pekiştireç verilmesini sağlayan mekanizmanın sesinin Skinner kutusundaki sıçanlar için edimsel davranışı kontrol eden bir uyaran haline gelebildiği ve bu uyaran tarafından kontrol edilen “kafa sokma” davranışı ölçümlerinin bir DA D₂ reseptör antagonisti olan raklopridden etkilenmediği bilinmektedir (Horvitz ve Eyny, 2000). Mevcut araştırmada, kontrol grubunda yer alan deneklerin pedala basma davranışları için de benzer bir durumun söz konusu olmasının gruplar arası fark oluşmasını engelleme olasılığı bulunmaktadır.

Araştırmada kontrol ve deney gruplarının pedala basma sayıları arasında fark bulunamaması, S+ koşulunda uyaran kontrolünün tüm gruplar için varlığı kabul edilerek açıklanabilmekle birlikte, ilaç etkisi altındaki tüm deneklerin pedala basma davranışlarında S+ koşulunda ilaç miktarına bağımlı bir azalma gözlenmesi, özendirici uyarıların davranış üzerindeki kontrolünün dopaminerjik olmadığı görüşüne zemin hazırlayan araştırmaların bulgularıyla (Horvitz ve Ettenberg, 1991; McFarland ve Ettenberg, 1997, 1998) çalışmaktadır. Hatırlanacağı gibi, bu görüşe temel teşkil eden araştırmalarda, çevresel uyarıların tarafından kontrol edilen davranışların DA antagonizminden etkilenmediği, DA antagonisti etkisi altındaki deneklerin davranışlarının ilaç öncesi düzeyde devam ettiği bulunmuştur (Ettenberg ve McFarland, 2003; Franklin ve McCoy, 1979; Horvitz ve Eyny, 2000; McFarland ve Ettenberg, 1997, 1998). Bu araştırmada ise, pekiştireç sağlayan mekanizmanın sesi de dahil olmak üzere, farklı uyarıların tarafından kontrol edilen pedala basma davranışı sayılarında ilaç miktarına bağlı bir azalma gözlenmiştir. Bulgular arasındaki farklılığın kullanılan pekiştireç tü-

ründen, uyarın türü ve süresinden, kullanılan D₂ antagonistinin türü veya miktarından kaynaklanma olasılığının yok denecek kadar az olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır (Coenders ve ark., 1993; Ettenberg, Cinsavich ve White, 1979; Hammond, Torok ve Ettenberg, 1991; Horvitz ve Eyny, 2000; Salamone ve ark., 1991; Sanger ve Perrault, 1995; Stanford ve Fowler, 1997; Woolverton ve Virus, 1989). Bu durumda, çevresel uyarınlar tarafından kontrol edilen edimsel davranışların nöroleptiklerden etkilenmediğini gösteren araştırmaların bulguları ile mevcut araştırmanın bulguları arasındaki çelişkinin araştırmalarda incelenen davranışların ve/veya davranışları incelemek için kullanılan yöntemlerin farklılığında kaynaklanması mümkündür.

Nöroleptiklerin pedala basma ve koşma gibi değişik topografyalara sahip edimsel davranışlar üzerindeki etkilerinin farklılaşabileceğini gösteren bulgular var olmakla birlikte (Ettenberg ve ark., 1979; Ettenberg, Koob ve Bloom, 1981; Levin, 1988), edimsel davranışın gerçekleştirilmesi için harcanılması gereken gücün, edimsel davranışın karmaşıklılığının, öğrenilmişlik düzeyinin, davranışın ilaç öncesi düzeyinin veya yürürlükte olan pekiştirme tarifesinin de edimsel davranışların nöroleptiklerin etkilerine olan duyarlılığını belirleyici etkenler olduğunu gösteren bulgular mevcuttur (Gramling ve Fowler, 1985; Rolls ve ark., 1974). Bu nedenle, koşma ve pedala basma davranışlarını doğrudan karşılaştırmak mümkün görülmemekte, bulgular arasındaki çelişkinin ortaya çıkmasında davranışı incelemek için kullanılan yöntemler arasındaki farklılığın belirleyici olduğu düşünölmektedir.

Daha önceki araştırmaların yöntemleriyle bu araştırmanın yöntemi arasındaki en belirgin fark, davranış tekrarının ve davranışa bağlı olarak birden fazla kez pekiştireç alınmasının mümkün olup olmamasıyla ilgilidir. Bir tanesi (Horvitz ve Eyny, 2000) hariç olmak kaydıyla, uyarınlar tarafından kontrol edilen davranışların DA antagonistlerinden etkilenmediğini bildiren araştırmalarda, deneklerin

pekiştireç elde etmelerine aracılık eden koşma davranışını günde bir kez gerçekleştirilmelerine izin verilen ayrışık denemeler yönteminden yararlanılmıştır (Ettenberg ve McFarland, 2003; Franklin ve McCoy, 1979; Horvitz ve Eyny, 2000; McFarland ve Ettenberg, 1997, 1998). Bu çalışmada ise, Skinner kutusunda davranış tekrarını mümkün kılan bir düzenlemeden yararlanılmıştır. Çeşitli araştırmacılar, nöroleptik etkisi altındaki deneklerce gerçekleştirilen edimsel davranışların tekrarının ve buna bağlı olarak birden fazla kez pekiştireç elde etmenin, deneklerin davranışta bulunma kapasitelerini (Fowler, 1990; Fowler ve Kirkpatrick, 1989; Mason ve ark., 1980) veya güdülerini (Robinson ve Berridge, 1993; Wise, 1982) farklılaştırabileceğini ve bu farklılaşmaların da, edimsel davranış ölçümleri üzerinde bozucu etkilere sahip olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Robinson ve Berridge, 1993; Liao ve Fowler, 1990; Ljunberg, 1987; McFarland ve Ettenberg, 1997, 1998; Wise, 1982).

Özendirici güdülenme kuramcılarına (Berridge ve Robinson, 1998; Robinson ve Berridge, 1993) göre, özendirici önem kazanmış olan bir uyarının davranışı etkilemeye devam edebilmesi için, bu uyarının özendiriciliğinin sürekli olarak yenilenmesi (reboosting) gerekmektedir. Bu yenilenmenin gerçekleşmesi için ise, özendirici öneme sahip uyarınla karşılaşıldığında sahip olunan istemenin her seferinde, hoşlanma tarafından izlenmesi zorunludur. DA antagonistleri yenilenmenin uygun bir biçimde gerçekleşmesini engellemektedir. Yenilenmenin gerçekleşmemesinin davranışsal doğurgularının ne olacağı konusunda zamanla farklılaşan görüşler ileri sürölmüştür. Örneğın, Robinson ve Berridge (1993) yenilenmemenin (deboosting) davranışta azalmaya neden olacağını ileri sürerken, daha sonraki yıllarda yenilenmenin gerçekleşmemesinin, uyarınların önceden kazanılmış özendirici güçlerini etkilemeyeceği savunulmuştur (Berridge ve Robinson, 1998). Robinson ve Berridge'in (1993) kuramlarının erken dönemlerinde savundukları görüşlerini davranış tekrarına izin verilen düzenlemelerde gözlenen davranış azalmasını açık-

lamak amacıyla kullanmak mümkündür. Örneğin, bu araştırmada, özendirici öneme sahip uyarıların varlığında yapılan her davranışın sonucunda elde edilen pekiştirecin yenilenmeyi desteklemediği, bu nedenle de uyarıların özendirici değerlerini yitirdikleri ve deneklerin davranışta bulunmayı bıraktıkları düşünülebilir. Davranış tekrarının davranışta bozulmaya yol açan bir değişken olduğu görüşü Fowler (1990) tarafından da savunulmuştur. Fowler'a (1990) göre nöroleptik molekülleri ve DA molekülleri, striatumdaki postsinaptik DA D₂ reseptörlerini etkilemek için bir yarış halindedir. Davranış tekrarının gerekli olduğu koşullarda, başlangıçta sinaptik boşlukta DA reseptör antagonistlerinin etkilerinin kısmen de olsa üstesinden gelmeye yetecek miktarda DA bulunmaktadır. Ancak davranış tekrarıyla birlikte sinaptik boşluktaki kullanılabilir DA miktarı azalır ve DA tarafından etkilenen post sinaptik reseptör miktarı, davranışın gerçekleşmesi için gerekli olan bir kritik değer altına iner. Bunun sonucunda ise önce davranışın gerçekleşmesi güçleşir, daha sonra ise davranış yapılamaz hale gelir (Fowler, 1990). Görüldüğü gibi, bu yaklaşıma göre hem ilaç miktarı hem de davranış tekrarı davranışın etkilenme düzeyi üzerinde belirleyici olmaktadır. Bu araştırmada haloperidolün tekrarlanan davranış sayısı ölçümleri üzerindeki etkilerinin, tek denemelik koşma davranışı ölçümlerinden farklılıklar taşınmasının Fowler (1990) tarafından ileri sürülen ve antipsikotiklerin Parkinson benzeri belirtilerini açıklamak için kullanılan süreç ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

Bu araştırmada, pedala basma sayılarına ek olarak, davranışın pekiştirildiği dönemde gerçekleşen davranış sayısının toplam davranış sayısına bölünmesiyle elde edilen oran değerleri, Milgram'ın (2004) bir olayın ödüllendirici olup olmadığını gösteren iki ölçütten birisi olduğunu savunduğu, davranışta ısrarcılığın (persistence) bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Farklı terimlerle ifade edilmekle birlikte Milgram'ın (2004) "ısrarcılık" ve Berridge ve Robinson'un (1998) "isteme" kavramlarının örtüşükleri görülmektedir. Bu nedenle bu

araştırmada oran değerlerinin, deneklerin pekiştirece yönelik istekliliklerini yansıttığı kabul edilmiştir.

Oran değerleriyle yapılan analizler sonucunda oran ölçümlerinin haloperidolden etkilenmediği bulunmuştur. Davranış sayılarında azalma olmasına karşın, davranışların büyük bir çoğunluğunun pekiştirecin elde edilebilir olduğu dönemde gerçekleşiyor olması (Şekil 2), deneklerin, pekiştireci hala istedikleri anlamına gelmektedir. Berridge ve Robinson (1998), Skinner kutusunda kaydedilen davranış ölçümlerinin "isteme" ve "hoşlanma" süreçlerinin ayrıştırılmasına izin vermediğini, dolayısıyla da pedala basmanın bu süreçlerin incelenmesi için uygun bir ölçüm olmadığını belirtmektedir. Bu araştırma ise pedala basma ölçümlerinin de "isteme" sürecinin incelenmesi için kullanılabileceğini göstermektedir. Buna ek olarak, davranışın uyarılarınca kontrolünün DA antagonistlerinden etkilenmediğini gösteren araştırma bulgularının, ayrışık denemeler yöntemi dışındaki bir yöntem ve farklı bir davranış kullanılarak desteklenmesi, bu olgunun kullanılan yöntem ve davranışa özgü olup olmadığı sorusuna (Ettenberg ve McFarland, 2003) yanıt sağlanılmasına katkıda bulunmaktadır.

Oran değerlerinin ilaç etkisi altında değişmesinin kaldığı bulgusu ilk bakışta, davranışın özendirici uyarılarınca kontrolünün dopaminerjik olmadığı görüşüne (McFarland ve Ettenberg, 1997, 1998; Salamone ve Correa, 2002) destek sağlarken, Robinson ve Berridge'in (1993) söz konusu sürecin dopaminerjik olduğu görüşü ile çelişmektedir. Ancak, bu bulgu, davranışın özendirici uyarılarınca kontrolünün dopaminerjik olup olmadığının kabulü ya da reddi için yeterli değildir. DA reseptörlerinin en az iki alt türü olduğu uzun süredir bilinmektedir (Kebabian ve Calne, 1979). Özendirici motivasyon ve dopaminerjik sistemler arasındaki ilişki hakkındaki tartışmalara temel teşkil eden araştırmalar, DA D₂ reseptör antagonistlerinin kullanıldığı çalışmalardır. Oysa son zamanlarda davranışların çevresel uyarılarınca kontrolünde DA D₁ reseptörlerinin D₂ reseptörlerinden daha büyük

önem taşıdığı ileri sürülmektedir (Ettenberg ve McFarland, 2003; Crombag ve ark., 2002; Horvitz ve Eyny, 2000; Kelley, 2004; Wade, De Witt ve Richards, 2000). Bu nedenle benzer araştırmaların D₁ reseptör antagonistleri kullanılarak gerçekleştirilmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

Ses ve ışık gruplarının kontrol grubuna göre daha yüksek oran değerlerine sahip olması, nöroleptik etkisi altındaki deneklerin özendirici öneme sahip uyarılara dikkat etme ve bu uyarıların değerlendirme kapasitelerinin bozulmadığını ve davranışlarının bu uyarılarınca kontrol edildiğini göstermektedir. Çeşitli araştırmacılar (Horvitz ve Eyny, 2000; Salamone ve ark., 1997) nöroleptik etkisi altındaki deneklerin davranışlarının “daha güçlü” uyarılar tarafından kontrol edilmesi durumunda, buna bağlı olarak nukleus akkumbensteki dopaminergic aktivite artışı nedeniyle nöroleptiklerin davranış üzerindeki bozucu etkilerinin kısmen de olsa azaltılabileceğini savunmuştur. Bu araştırmada elde edilen, ışık ve ses gruplarının davranış oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulgusu, ışık ve sesin, kontrol grubunun davranışlarını kontrol eden çevresel uyarılara göre “daha güçlü” uyarılar olduklarını düşündürülebilir. Ancak, oran ölçümleri için gruplar arasında gözlenen farklılık, deneklerin pedala basma sayılarına yansımamıştır. Bazı araştırmacılar (Cador ve ark., 1991; Hooks ve Kalivas, 1995; White ve Milner, 1992) DA antagonistlerinin etkisi altındaki deneklerin, güdünün etkilerini eyleme aktarmada problemler yaşadıklarını ileri sürmektedir. Serbest edim yönteminin kullanılmış olmasının da bu problemleri arttırması mümkündür (Sokolowski ve Salamone, 1998). Bu araştırmada da, özendirici güdülenme sürecindeki farklılaşmaların, ilaç etkileri nedeniyle, pedala basma davranışını kontrol eden motor süreçlere bire bir aktarılamadığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak bu araştırmanın bulguları; DA D₂ reseptörlerinin bloklanması deneklerin edimsel pedala basma davranışlarının sayısında azalmaya yol açmakla birlikte, davranışın çevresel uyarılarınca kontrolünü etkilemediğini göstermektedir. Bu

bulgular bir yandan nöroleptiklerin edimsel davranışlar üzerindeki bozucu etkilerinin sınırlarının çizilmesine, diğer yandan da güdü ile ilgili süreçleri belirleyen nörobiyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nörobiyolojik mekanizmalar hakkında sahip olunan bilgiler ise özellikle, madde bağımlılığının sürdürülmesine ve tedavisinde başarısızlığa yol açan çeşitli etkenlerin tanımlanması ve “tedavi” ile ilgili yeni açılımlar sağlayacaktır.

Kaynaklar

- Acquas, E., Carboni, E., Leone, P., & Di Chiara, G. (1989). SCH 23390 blocks drug-conditioned place-preference and place-aversion: anhedonia (lack of reward) or apathy (lack of motivation) after dopamine-receptor blockade? *Psychopharmacology (Berl)*, 99 (2), 151-155.
- Ahlenius, S. (1979). An analysis of behavioural effects produced by drug-induced changes of dopaminergic neurotransmission in the brain. *Scandinavian Journal of Psychology*, 20 (1), 59-64.
- Bassareo, V., & Di Chiara, G. (1999). Modulation of feeding-induced activation of mesolimbic dopamine transmission by appetitive stimuli and its relation to motivational state. *European Journal of Neuroscience*, 11 (12), 4389-4397.
- Beninger, R. J., & Hahn, B. L. (1983). Pimozide blocks establishment but not expression of amphetamine-produced environment-specific conditioning. *Science*, 220, 1304-1306.
- Beninger, R. J., & Herz, R. S. (1986). Pimozide blocks establishment but not expression of cocaine-produced environment-specific conditioning. *Life Sciences*, 38 (15), 1425-1431.
- Berridge, K. C. (2003). Pleasures of the brain. *Brain and Cognition*, 52, 106-128.
- Berridge, K. C. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology & Behavior*, 81, 179-209.
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28, 309-369.
- Blackburn, J. R., Phillips, A. G., & Fibiger, H. C. (1987). Dopamine and preparatory behavior: I. effects of pimozide. *Behavioral Neuroscience*, 101 (3), 352-360.

- Bozarth, M. A. (1990). Drug addiction as a psychobiological process. D. M. Warburton (Ed.). *Addiction Controversies*. London, Harwood Academic Publishers, 112-134. <http://www.addictionscience.net/ARUreport04.html>
- Bozarth, M. A. (1991). The mesolimbic dopamine system as a model reward system. P. Willner, & J. Scheel-Krüger (Eds.). *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation To Action*. London, John Wiley and Sons, 301-330. <http://wings.buffalo.edu/aru/MALTA.html>
- Bozarth, M. A. (1994). Pleasure systems in the brain. D. M. Warburton (Ed.). *Pleasure: The Politics And The Reality*. NewYork, John Wiley and Sons. 5-14. <http://wings.buffalo.edu/aru/ARUreport01.htm>
- Bozarth, M. A., & Wise, R. A. (1981). Heroin reward is dependent on a dopaminergic substrate. *Life Sciences*, 29 (18), 1881-1886.
- Cador, M., Robbins, T. W., Everitt, B. J., Simon, H., Le Moal, M., & Stinus, L. (1991). Limbic-Striatal Interactions in Reward-Related Processes: Modulation by the Dopaminergic System. P. Willner & J. Scheel-Krüger (Eds.). *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action*. John Wiley & Sons Ltd., 225-250.
- Carlton, P. L., & Manowitz, P. (1984). Dopamine and schizophrenia: An analysis of the theory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 8, 137-151.
- Clody, D. E., & Carlton, P. L. (1980). Stimulus efficacy, chlorpromazine and schizophrenia. *Psychopharmacology*, 69, 127-131.
- Coenders, C. J. H., Kerbusch, S. M. L., & Vossen, J. M. H. (1993). Haloperidol affects stimulus-dependent strategies and not reward-dependent strategies. *Brain Research Bulletin*, 32, 7-10.
- Cohen, J. D., & Servan-Schreiber, D. (1992). Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological Review*, 99 (1), 45-77.
- Crombag, H. S., Grimm, J. W., & Shaham, Y. (2002). Effect of dopamine receptor antagonists on renewal of cocaine seeking by reexposure to drug-associated contextual cues. *Neuropsychopharmacology*, 27 (6), 1006-1015.
- Datla, K. P., Ahier, R. G., Young, A. M., Gray, J. A., & Joseph, M. H. (2002). Conditioned appetitive stimulus increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat. *European Journal of Neuroscience*, 16 (10), 1987-1993.
- Deadwyler, S. A., Hayashizaki, S., Cheer, J., & Hampson, R. E. (2004). Reward, memory and substance abuse: functional neuronal circuits in the nucleus accumbens. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27 (8), 703-711.
- Ettenberg, A., Cinsavich, S. A., & White, N. (1979). Performance effects with repeated- response measures during pimozide-produced dopamine receptor blockade. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 11 (5), 557-561.
- Ettenberg, A., Koob, G. F., & Bloom, F. E. (1981). Response artifact in the measurement of neuroleptic-induced anhedonia. *Science*, 213, 357-359.
- Ettenberg, A., & McFarland, K. (2003). Effects of haloperidol on cue-induced autonomic and behavioral indices of heroin reward and motivation. *Psychopharmacology*, 168, 139-145.
- Fouriez, G., & Wise, R. A. (1976). Pimozide-induced extinction of intracranial self-stimulation: response patterns rule out motor or performance deficits. *Brain Research*, 103 (2), 377-380.
- Fowler, S. C. (1990). Neuroleptics produce within-session response decrements: facts and theories. *Drug Development Research*, 20, 101-116.
- Fowler, S. C., & Kirkpatrick, M. A. (1989). Behavior-decrementing effects of low doses of haloperidol result from disruptions in response force and duration. *Behavioral Pharmacology*, 1 (2), 123-132.
- Fowler, S. C., & Senyuz, L. (1993). Effects of haloperidol on a run-climb-run behavioral task: Distance climbed does not alter within-session decrements. *Behavioral Neuroscience*, 107 (4), 651-661.
- Franken, I. H. A. (2003). Drug craving and addiction: integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27, 563-579.
- Franklin, K. B. J., & McCoy, S. N. (1979). Pimozide-induced extinction in rats: stimulus control of responding rules out motor deficit. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 11, 71-75.
- Gerber, G. J., Sing, J., & Wise, R. A. (1981). Pimozide attenuates lever pressing for water reinforcement in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 14, 201-205.
- Grace, A. A. (2002). Dopamine. K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle, & C. Nemeroff (Eds.). *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 119-132.

- Gramling, S. E., & Fowler, S. C. (1985). Effects of neuroleptics on rate and duration of operant versus reflexive licking in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 22 (4), 541-545.
- Hammond, E. O., Torok, M. L., & Ettenberg, A. (1991). Different patterns of behavior produced by haloperidol, pentobarbital, and dantrolene in tests of unconditioned locomotion and operant responding. *Psychopharmacology (Berl.)*, 104 (2), 150-156.
- Hooks, M. S. & Kalivas, P. W. (1995). The role of mesoaccumbens-pallidal circuitry in novelty-induced behavioral activation. *Neuroscience*, 64 (3), 587-597.
- Horvitz, J. C. (2002). Dopamine gating of glutamatergic sensorimotor and incentive motivational input signals to the striatum. *Behavioral Brain Research*, 137 (1-2), 65-74.
- Horvitz, J. C., & Ettenberg, A. (1989). Haloperidol blocks the response-reinstating effects of food reward: a methodology for separating neuroleptic effects on reinforcement and motor processes. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 31, 861-865.
- Horvitz, J. C., & Ettenberg, A. (1991). Conditioned incentive properties of a food-paired conditioned stimulus remain intact during dopamine receptor blockade. *Behavioral Neuroscience*, 105 (4), 536-541.
- Horvitz, J. C., & Eyny, Y. S. (2000). Dopamine D₂ receptor blockade reduces response likelihood but does not affect latency to emit a learned sensory-motor response: implications for parkinson's disease. *Behavioral Neuroscience*, 114 (5), 934-939.
- Kebabian, J. W., & Calne, D. B. (1979). Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277, 93-96.
- Kelley, A. E. (2004). Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 765-776.
- Kritikos, A., Leahy, C., Bradshaw, J. L., Ianssek, R., Phillips, J. G., & Bradshaw, J. A. (1995). Contingent and non-contingent auditory cueing in parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 33 (10), 1193-1203.
- Levin, E. D. (1988). Scopolamine interactions with D₁ and D₂ antagonists on radial-arm maze performance in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 50, 240-245.
- Liao, R. M., & Fowler, S. C. (1990). Haloperidol produced within-session increments in operant response duration in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 36 (1), 191-201.
- Ljunberg, T. (1987). Blockade by neuroleptics of water intake and operant responding for water in the rat: anhedonia, motor deficit, or both? *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 27, 341-350.
- Lynch, M. R., & Carey, R. J. (1987). Environmental stimulation promotes recovery from haloperidol-induced extinction of open field behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl.)*, 92 (2), 206-209.
- Mason, S. T., Beninger, R. J., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1980). Pimozide-induced suppression of responding: evidence against a block food reward. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 12, 917-923.
- McFarland, K., & Ettenberg, A. (1997). Reinstatement of drug-seeking behavior produced by heroin-predictive environmental stimuli. *Psychopharmacology*, 131, 86-92.
- McFarland, K., & Ettenberg, A. (1998). Haloperidol does not affect motivational processes in an operant runway model of food-seeking behavior. *Behavioral Neuroscience*, 112 (3), 630-635.
- McFarland, K., & Ettenberg, A. (1999). Haloperidol does not attenuate conditioned place preferences or locomotor activation produced by food-or heroin-predictive discriminative cues. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 62 (4), 631-641.
- Milgram, B. (2004). *Neurobiology of Reward*. <http://www.utsc.utoronto.ca/~milgram/nroc61/reward.doc>
- Nakajima, S. (1986). Suppression of operant responding in the rat by dopamine D₁ receptor blockade with SCH23390. *Physiological Psychology*, 14 (3-4), 111-114.
- Phillips P. E., Stuber G. D., Heien M. L., Wightman R. M., Carelli R. M. (2003). Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature*, 422 (6932), 614-618.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18 (3), 247-291.
- Rolls, E. T., Rolls, B. J., Kelly, P. H., Shaw, S. G., Wood, R. J., & Dale, R. (1974). The relative attenuation of self-stimulation, eating and drinking produced by dopamine-receptor blockade. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 38, 219-230.
- Ross, R. T., & LoLordo, V. M. (1987). Evaluation of the relation between Pavlovian occasion-setting and instrumental discriminative stimuli: A blocking analysis. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 13 (1), 3-16.

- Salamone, J. D. (1991). Behavioral pharmacology of dopamine systems: A new synthesis. P. Willner and J. Scheel-Krüger (Eds.). *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action*. New York, John Wiley and Sons. Ltd., 599-623.
- Salamone, J. D. (1992). Complex motor and sensorimotor functions of striatal and accumbens dopamine: involvement in instrumental behavior processes. *Psychopharmacology*, 107, 160-174.
- Salamone, J. D., & Correa, M. (2002). Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behavioural Brain Research*, 137, 3-25.
- Salamone, J. D., Cousins, M. S., Maio, C., Champion, M., Turski, T., & Kovach, J. (1996). Different behavioral effects of haloperidol, clozapine and thioridazine in a concurrent lever pressing and feeding procedure. *Psychopharmacology (Berl)*, 125 (2), 105-112.
- Salamone, J. D., Cousins, M. S., & Snyder, B. J. (1997). Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21 (3), 341-359.
- Salamone, J. D., Steinpreis, R. E., McCullough, L. D., Smith, P., Grebel, D., & Mahan, K. (1991). Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food choice procedure. *Psychopharmacology (Berl)*, 104 (4), 515-521.
- Sanger, D. J., & Perrault, G. (1995). Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on response decrement patterns in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Fast Forward*, 272 (2), 708-713.
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275, 1593-1599.
- Sokolowski, J. D., & Salamone, J. D. (1998). The role of accumbens dopamine in lever pressing and response allocation: Effects of 6-OHDA injected into core and dorsomedial shell. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 59 (3), 557-566.
- Stanford, J. A., & Fowler, S. C. (1997). Subchronic effects of clozapine and haloperidol on rats' forelimb force and duration during a press-while-licking task. *Psychopharmacology (Berl)*, 130 (3), 249-253.
- Toates, F. M. (2001). *Biological Psychology: An Integrative Approach*. Pearson Education Harlow, England.
- Trevitt, J., Atherton, A., Aberman, J., & Salamone, J. D. (1998). Effects of subchronic administration of clozapine, thioridazine and haloperidol on tests related to extrapyramidal motor function in the rat. *Psychopharmacology*, 137, 61-66.
- Wade, T. R., De Wit, H., & Richards, J. B. (2000). Effects of dopaminergic drugs on delayed reward as a measure of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl.)*, 150 (1), 90-101.
- White, N. M., & Milner, P. M. (1992). The psychobiology of reinforcers. *Annual Review of Psychology*, 43, 443-471.
- Wirtshafter, D., & Asin, K. E. (1985). Haloperidol and nonreinforcement produce different patterns of response slowing in a food reinforced runway task. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 22, 661-663.
- Wise, R. A. (1982). Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences*, 5 (1), 39-87.
- Wise, R. A., & Bozarth, M. A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Review*, 94 (4), 469-492.
- Wise, R. A., & Rompre, P. P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology*, 40, 191-225.
- Woolverton, W. L., & Virus, R. M. (1989). The effects of a D₁ and D₂ dopamine antagonist on behavior maintained by cocaine or food. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 32, 691-697.

Summary

Effects of Haloperidol on Cue Controlled Lever Pressing Behavior in the Rat.

Arzu Özkan

Levent Şenyüz*

Hacettepe Üniversitesi

It is well known that the dopamine (DA) antagonist, or neuroleptic, drugs in low doses suppress the performance of a large number of operant behaviors in experimental animals, in which food, water, intra cranial brain stimulation, heroin and morphine are used as reinforcers. However, the exact mechanisms of this effect are not clear, and several theories have been put forward. Among the many theoretical attempts to explain the behavior-decrementing effects of neuroleptic drugs, one of the earliest theories, which is called anhedonia hypothesis, states that DA mediates the motivational effects of rewards, and DA antagonists blunt the hedonic impacts of positive reinforcers (Wise, 1982). The anhedonia hypothesis has offered a useful model and stimulated a large body of research. However, not all of the research generated by the anhedonia hypothesis has provided support for the suggested link between DA and motivation. Therefore, some researchers (Salamone, Cousins, and Snyder, 1997) concluded that the anhedonia hypothesis was inaccurate.

Although the anhedonia hypothesis has been criticized, a possible link between DA and motivational processes has not been completely ruled out. New ideas to redefine the relationship between DA and motivation have been raised. One of the common properties of these new approaches is to distinguish the motivational processes that

lead to initiation and maintenance of goal directed behavior from the processes that mediate the consequences of reinforcer delivery (Berridge, 2003, 2004; Berridge and Robinson, 1998; Ettenberg and McFarland, 2003; McFarland and Ettenberg, 1998; Milgram, 2004; Salamone and Correa, 2002). Some researchers stated that DA receptor antagonism does not interrupt the consequences of reinforcer delivery but instead interferes with a component of motivation (the incentive motivation) that involves the initiation and maintenance of goal-directed behavior (Berridge, 2003, 2004; Berridge and Robinson, 1998; Robinson and Berridge, 1993). In order to investigate this suggestion, motivational values to environmental stimuli were acquired by the subjects first, and then, whether or not the administration of various DA antagonists altered the subjects' motivation to seek reinforcer on presentation of these stimuli were tested (Clody and Carlton, 1980; Ettenberg and McFarland, 2003; Franklin and McCoy, 1979; Horvitz and Eyny, 2000; McFarland and Ettenberg, 1997, 1998).

These studies have shown that the motivating properties of reinforcer-predictive stimuli remain intact during DA receptor antagonism (Ettenberg and McFarland, 2003; Franklin and McCoy, 1979; Horvitz and Eyny, 2000; McFarland and Ettenberg, 1997, 1998). For this reason some researchers

*Address for Correspondence: Levent Şenyüz, Hacettepe Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, 06532 Beytepe. Ankara, Turkey.

E-mail: levent@hacettepe.edu.tr

concluded that brain DA systems do not mediate incentive motivation (Horvitz and Ettenberg, 1991; McFarland and Ettenberg, 1997, 1999). However, almost all of the findings supporting this argument have come from single trial per day, operant runway studies, and the time to traverse a straight alley is used as a dependent variable. Therefore, behavioral nonspecificity of the failure of DA antagonists to alter the motivational responsivity of animals to reinforcement predictive stimuli was questioned (Ettenberg and McFarland, 2003).

The present experiment investigated whether stimulus control of operant lever pressing behavior remained intact in rats during DA receptor antagonism produced by haloperidol.

Method

This research project has been approved by Ethics Committee of Hacettepe University, and guidelines of the Ethics Committee were followed during the experiment.

Subjects

21 male, albino Wistar rats were used as subjects for the experiment. In the vivarium lights were on between 08.00 and 20.00 h. Food was continuously available in the home cages. A water restriction regimen enabling the subjects to consume water for 1 hr. in their home cages 30 min after experimental sessions was employed throughout the experiment.

Apparatus

All behavioral training and testing was conducted in a Skinner Box (Ralph Gerbrands Co., Inc. Arlington, Massachusetts, USA) equipped with a solenoid-operated dipper. A 12-volt light placed 3 cm above the lever was used as an environmental stimulus signalling the availability of water upon lever pressing. 1500 Hz, 80 db sound, delivered through a speaker positioned on top of the Skinner box was used as the second environmental stimulus. The number of lever presses were recorded by a computer (IBM-PC2).

Drug:

Three doses of haloperidol (0.08, 0.16, and 0.32 mg/kg, i.p., in a volume of 1 ml/kg, 45 min prior to session start) were evaluated in a completely counterbalanced order within each of the three independent groups.

Procedure:

Four days of adaptation was given following the subjects arrival to the vivarium. Then their daily water consumption was gradually restricted so that they were able to consume water for one hour per day. Daily experimental sessions were 10 min in duration throughout the study. The experiment was conducted in four stages.

First, each subject was shaped to lever press for water. The shaping standard was 10 reinforcers without experimenter's intervention. Once this standard had been met, subjects were randomly assigned to one of the three groups, and the groups were assigned to experimental conditions randomly. Then the discrimination training phase of the experiment started. For subjects in the control group ($n = 6$) the lever was switched on (S+ condition) by the experimenter enabling the subject to obtain reinforcer upon pressing the lever for 1 min, then it was switched off (S- condition), not delivering the reinforcer even if it was pressed for the next 1 min. This cycle was carried out throughout the entire experimental session. For one of the experimental groups (Light group, $n = 8$) light was turned and remained on for 1 min to signal that the lever was active, whereas auditory stimulus was used for the same purpose for the other experimental group (Sound group, $n = 7$). The next minute, the stimulus was switched off, and reinforcement was terminated. This cycle was continued throughout rest of the session. Lever pressing was reinforced according to a CRF schedule only if the respective stimulus was present (or the lever was switched on for the control group). However, when it was absent, lever

pressing did not have any consequence. The order of S+ and S- presentations was counterbalanced across subjects.

A subject was reinforced for lever pressing for 5 minutes of total time spent in the apparatus, and did not receive any reinforcer for the remaining five minutes. Subjects were removed from this phase of experiment when 65% of their lever presses was achieved during S+ period in two consecutive days. After all subjects learned the discrimination, 6 sessions of baseline responding ensued.

Then, drug effects were tested in the fourth stage of the research. To prevent a possible order effect, the order of injections was completely counterbalanced. Drug injections were separated by two days, behavioral measurements were also taken during these days. For the first intervention day there was no injection, but a vehicle injection always preceded the next drug evaluation session.

Results

Dependent variables were the mean number of responses per minute during S+ and S- conditions and an index of behavioral persistence which was calculated by dividing the number of responses recorded during S+ condition to the total number of responses executed by the same subject during entire session and multiplying the result with 100. In the dose- effect analyses of these variables data from the two vehicle performance sessions was analyzed by using a 3 (Group) X 2 (Condition: S+ vs S-) X 2 (Days) ANOVA with repeated measures on last two factors. ANOVA results showed that only condition effect was significant ($F(1,18) = 255.76, p < .01$), indicating that there was no difference between first and second days of vehicle injection. Therefore, data from the two vehicle sessions were averaged together to provide the estimate for performance at the zero dose. A significance level of $\alpha = .01$ was used for all analyses.

The mean lever pressing data was analyzed by using a 3 (Group) X 2 (Condition: S+ and S-) X 4 (Dose) ANOVA: group was the between-groups factor; condition and dose were the repeated measures factors. ANOVA revealed a nonsignificant group main effect. However, main effects of dose and condition were significant ($F(3, 54) = 169.165$ and $F(1, 18) = 44.596, p < .01$, respectively). ANOVA yielded a significant dose X condition interaction ($F(3, 54) = 10.014, p < .01$). Group X dose, group X condition, and group X condition X dose interactions were not significant. According to these results, regardless of group membership, responding was decreased by the drug, but drug effects were different for S+ and S- conditions.

In order to evaluate significant dose X condition interaction, the data was collapsed across groups, then two additional analyses were conducted. First, separate one-way repeated measures ANOVAs for S+ and S- conditions were computed on this data. Second, post-hoc Tukey comparisons between S+ and S- conditions for each dose of drug were carried out.

ANOVA for the S+ data revealed a significant dose effect ($F(3, 60) = 84.425, p < .01$), and trend analysis showed a significant linear trend ($F(1, 20) = 294.958, p < .01$). These results confirmed that responding decreased as the dose increased. For S- condition, the dose effect was also significant ($F(3, 60) = 26.919, p < .01$); however, there was a significant quadratic trend ($F(1, 20) = 8.702, p < .01$). Multiple comparisons between means by Tukey test confirmed that there was a drug induced floor effect at doses beyond 0.16 mg/kg.

Post-hoc Tukey tests revealed that the differences between S+ and S- conditions were significant for all doses ($q_{8,54} = 84.46, 57.79, 23.80, 13.77, p < .01$, respectively). In other words, the number of responses during S+ condition under 0.00, 0.08, 0.16, and 0.32 mg/kg haloperidol ($\bar{x} = 18.243, 12.019, 4.829, 2.619$, respectively), were

higher than the number of behavior emitted during S- condition. ($\bar{X} = 4.1, 2.343, 0.843, 0.314$, respectively).

Ratio values were also analyzed by a 3 (Group) X 4 (Dose) ANOVA by repeated measures on the last factor. Results of the ANOVA revealed a significant group effect ($F(2, 18) = 21.805$, $p < .01$), but neither dose nor dose X group interaction was significant.

In order to evaluate the nature of between group differences, data was collapsed for dose, and post-hoc Tukey comparisons were conducted. Tukey results revealed that mean ratios for light ($\bar{X} = 88.72$) and sound groups ($\bar{X} = 91.178$) were significantly higher than that of control group ($\bar{X} = 74.5$) ($q_{3-18} = 7.72$ and $q_{3-18} = 9.059$, $p < .01$, respectively). However, the difference between light and sound groups was not significant ($q_{3-18} = 1.347$, $p > .01$).

Discussion

The current results confirm and extend the previous reports on behavioral effects of haloperidol. First, the data again demonstrate that DA antagonism reduces operant behavior. This finding shows that behaviorally active amounts of haloperidol were used in the present research. One would think that behavioral effects of haloperidol observed both in S+ and S- conditions may be caused by drug-induced sedation. However, existence of a floor effect in S- condition, but not in S+ condition, rules out such an explanation. Furthermore, significant differences between S+ and S- conditions constitutes another contradictory evidence for such an idea, and indicate that the reinforcer was maintaining its effects for the subjects. Therefore, anhedonia cannot be an explanation for this data neither.

Second, data shows that drug induced behavioral suppression was independent of group membership. A behavioral effect of group membership in S- condition is not expected.

However, not finding any difference between the control group and experimental groups is particularly important for the purposes of the present study. This finding conflicts with the views suggested by some researchers (Grace, 2002; Horvitz and Eyny, 2000; Salamone, et al., 1997). The data does not necessarily imply that their views are wrong, instead it raises the possibility that lever pressing behavior of the control group was also under stimulus control. It is known that the sound of the mechanism delivering the reinforcer can become a stimulus controlling the rat's behavior, and behavioral measurements recorded for cue controlled head entry behavior is not influenced by a D_2 receptor antagonist (Horvitz and Eyny, 2000). There might be a similar conditioning in the present research curbing the difference between the control group and the experimental groups.

Failure of group membership to alter the behavioral effects of haloperidol is also inconsistent with the previous findings showing that behavior maintained by environmental stimuli was disrupted less by DA D_2 antagonists (Ettenberg and McFarland, 2003; Franklin and McCoy, 1979; Horvitz and Eyny, 2000; McFarland and Ettenberg, 1997, 1998, 1999). However, the present data show that although it is controlled by environmental cues, water reinforced lever pressing was attenuated by D_2 blockade dose dependently. It is unlikely for the negative findings reported here to result from the differences in type of reinforcer, type of cues and their duration, and type of D_2 antagonist or its amount (Coenders, Kerbusch, and Vossen, 1993; Ettenberg, Cinsavich, and White, 1979; Hammond, Torok, and Ettenberg, 1991; Horvitz and Eyny, 2000; Sanger and Perrault, 1995; Stanford and Fowler, 1997). If this is the case, then the conflict between the findings can stem from the type of behavior and/or methodology used for exploring the behavioral effects.

Although there exist findings showing that effects of neuroleptics on behaviors having different topographies may differ (Ettenberg, Cinsavich, and White, 1979; Ettenberg, Koob, and Bloom, 1981; Levin, 1988), it is also known that kinetic requirements of behavior, complexity of behavior, level of behavior prior to drug injection, and schedule of reinforcement also determine the sensitivity of a behavior to effects of neuroleptics (Gramling and Fowler, 1985; Rolls et al., 1974). For this reason, it is almost impossible to compare lever pressing and running directly. Thus, it has been thought that the methodological differences might be more important for our negative findings.

The most striking difference between the methodologies of the present experiment and the previous ones is the fact that this research permitted the subjects to repeat the operant behavior and claim more reinforcement. Except one experiment (Horvitz and Eyny, 2000), previous research showing that cue controlled behavior is not affected by the neuroleptic pretreatment (Ettenberg and McFarland, 2003; Franklin and McCoy, 1979; Horvitz and Eyny, 2000; McFarland and Ettenberg, 1997, 1998), used a discrete trial procedure. Several researchers stated that when the rats repeat the operant behavior under the influence of neuroleptics, their motor capacities (Fowler, 1990; Fowler and Kirkpatrick, 1989; Mason et al., 1980) or motivation (Robinson and Berridge, 1993; Wise, 1982) change.

According to incentive motivation theory (Berridge and Robinson, 1998; Robinson and Berridge, 1993), in order to incentive stimuli to continue to control behavior, its incentive properties must be reboosted. Repetition of the behavior by the haloperidol pretreated subjects may interfere more with reboosting. Fowler (1990) suggested that repetition of operant behavior may interact with drug effects. The behavior decremting effects of haloperidol observed in the present experiment is possibly due to the process offered by Fowler (1990).

Third, in addition to the number of lever presses, drug effects on ratio values as an index of "persistence" of lever pressing were also investigated in the present research. Milgram (2004) stated that persistence is one of the two indicators of rewardingness of an event. Although the terminology is different, there are similarities between Milgram's "persistence" and incentive motivational theory's "wanting" concepts.

Analyses on ratio values showed that "persistence" of lever pressing behavior, or in other words, "wanting" of the subjects, is not affected by haloperidol. Although frequency of lever pressing was reduced by haloperidol, subjects exhibited most of their lever presses during S+ condition. This finding provides additional support against anhedonia hypothesis of Wise (1982). Moreover, Berridge and Robinson (1998) stated that lever pressing measurements cannot distinguish between "wanting" and "liking"; therefore, it is not an appropriate behavioral measurement to investigate the incentive motivation. However, this research shows that lever pressing, can be used for investigating incentive motivation

Data showing that ratio values were unaltered by haloperidol provides additional support for the view that control of operant behavior by environmental stimuli is not mediated by DA (McFarland and Ettenberg, 1997, 1998; Salamone and Correa, 2002). In addition to that this finding of the present research answers the question regarding the behavioral specificity put forward by Ettenberg and McFarland (2003). However, this finding is not enough to accept the idea claiming that control of behavior by incentive stimuli is not dopaminergic nor to rule out the incentive motivational theory of Robinson and Berridge. It is known that there are at least two subtypes of DA receptors (Kebabian and Calne, 1979). D₂ receptor antagonists were used in almost all of the studies examining the relationship between DA and incentive motivation. Recently it has been stated that D₁ receptors play a much more important role

in incentive motivation than D₂ receptors (Ettenberg and McFarland, 2003; Horvitz and Eyny, 2000; Kelley, 2004; Wade, de Witt, and Richards, 2000). Therefore, similar research with D₁ receptor antagonists are needed in order to clarify this issue.

In the present research it has been found that ratio values for sound and light groups were significantly higher than that of control group. This finding shows that attentional capacities of these groups were intact under haloperidol, and their behaviors were controlled by these stimuli. Several researchers (Horvitz and Eyny, 2000; Salamone, et al., 1997) claimed that when operant behaviors of the subjects pretreated with neuroleptics are controlled by stronger stimuli, stimulus induced increase of DA in the nucleus accumbens results in alleviation of behavior decremting effects of

neuroleptics. The present research indicated that ratio for sound and light groups were higher than that of control group. However, between group differences observed for ratio variable is not reflected by the number of lever press.

In summary, findings of this reserach shows that although D₂ receptor antagonism reduces the number of lever presses, it does not affect the environmental cue control of the same behavior. While these findings help to define the behavioral effects of neuroleptics more precisely, they also improve our understanding of neurobiological mechanisms of motivation which is especially important for understanding substance use and its treatment. (Berridge, 2003; Deadwyler et al., 2004; Crombag et al., 2002; Franken, 2003; Kritikos et al., 1995; Phillips et al., 2003; Robinson and Berridge, 1993).