

Efectos del haloperidol sobre la ejecución de una respuesta condicionada bajo un programa de intervalo fijo

*Effects of haloperidol on the performance of a response conditioned
under a fixed-interval schedule*

David N. Velázquez-Martínez¹, Federico Bermúdez-Rattoni²
y Roberto A. Prado-Alcalá

Departamento de Fisiología, División de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional
Autónoma de México.

RESUMEN

La ejecución de una respuesta condicionada bajo un programa de intervalo fijo fue estudiada 30 seg., 40 min., 4 hrs. y 8 hrs. después de la administración intraperitoneal de haloperidol, en ratas. Se encontró una drástica reducción en la conducta operante después de los dos primeros periodos y una recuperación del orden del 50% de los valores controles durante los dos últimos. Paralelamente se encontró un decremento en la ingestión de agua y de alimento sólido durante los tres primeros periodos, y una recuperación cercana al 100% 8 hrs. después de la aplicación del tratamiento. Es sabido que la inyección intraperitoneal de haloperidol produce una disminución específica y significativa de los niveles de acetilcolina en el núcleo caudado. En conjunto, estos datos apoyan la hipótesis de que la ejecución de algunas conductas operantes depende, en forma crítica, de la actividad colinérgica del núcleo caudado.

DESCRIPTORES: Programa de intervalo fijo, Haloperidol, Núcleo caudado, Actividad colinérgica, Ejecución instrumental, Ratas.

SUMMARY

The performance of an instrumental response, maintained under a fixed-interval schedule, was studied 30 sec., 40 min., 4 hr. and 8 hs. after administering haloperidol, in rats. A marked reduction of operant responding was seen after the first two periods, and a behavioral recovery, of about 50% of control response rates, during the last two periods. A marked decrement in food and water intake was also seen after the first three periods, and a near-normal intake 8 hr. after the treatment. It is known that the administration of haloperidol produces a specific and significant reduction of acetylcholine levels in the caudate nucleus. Taken together, these data give further support to the hypothesis

¹ Ahora en la Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México.

² Actualmente en el Departamento de Psicología, Universidad de California en Los Angeles, California, Estados Unidos de América.

that performance of instrumental tasks is critically dependent upon the cholinergic activity of the caudate nucleus.

DESCRIPTORS: Fixed-interval schedule, Haloperidol, Caudate nucleus, Cholinergic activity, Instrumental performance, Rats.

Se ha demostrado que tanto la interferencia reversible con la actividad neural del núcleo caudado (NC) (Prado-Alcalá y col., 1979; Wyers y Deadwyler, 1971) como las lesiones de este núcleo (Kirkby y Kimble, 1968; Prado-Alcalá y col., 1975) producen una marcada deficiencia en los procesos de adquisición y ejecución de varios tipos de respuestas condicionadas instrumentales. Por otra parte la aplicación directa de agentes anticolinérgicos en el NC, tiene como consecuencia efectos similares a los producidos por los tratamientos descritos (Neil y Grossman, 1970; Prado-Alcalá y col., 1980, 1981). Estos hechos han permitido plantear la hipótesis de que la actividad colinérgica del NC está íntimamente involucrada en los procesos de adquisición y ejecución de conductas instrumentales.

Otros estudios han aportado evidencias de que existe una interacción dinámica entre los sistemas colinérgico y dopaminérgico que existen en el NC: la estimulación de los receptores dopaminérgicos inhibe la liberación de acetilcolina (AC) de las neuronas colinérgicas (Guyenet y col., 1975; Ladinsky y col., 1975), mientras que el bloqueo farmacológico de los receptores en cuestión induce una liberación masiva de AC, determinando que las concentraciones de la misma disminuyan significativamente. Este último efecto puede ser inducido en forma específica en el NC y mantenerse en forma confiable entre 15 min. y 8 hrs., cuando se produce por la aplicación intraperitoneal (IP) de haloperidol, en ratas (Consolo y col., 1975).

En el presente estudio se determinaron los efectos de la administración IP del haloperidol, que induce una disminución de los niveles de AC en el NC, sobre una respuesta instrumental mantenida por un programa de intervalo fijo.

METODO

Sujetos

Se utilizaron 12 ratas machos, de la cepa Wistar, suministradas por el bioterio de la Facultad de Medicina, cuyos pesos estaban comprendidos entre 250 y 300 gramos al inicio del experimento. Fueron alojadas en jaulas individuales, teniendo libre acceso a comida sólida (Purina Rat Chow), con las excepciones señaladas más adelante.

Aparatos

Las sesiones de entrenamiento se realizaron en una cámara de condicionamiento operante (BRS/LVE mod. 143-24), provista con un ruido de fondo

y con dos palancas, una a cada lado del bebedero. Los programas de reforzamiento, la cuantificación de las respuestas y la entrega de reforzadores estuvieron controlados por un sistema de programación electromecánico.

Procedimiento

Durante cada uno de los cuatro días previos al experimento, los sujetos fueron sometidos a aproximadamente 23 hr. de privación de agua, seguidas por un período de 30 min. de libre acceso a la misma. A 8 de las 12 ratas se les dio entrenamiento de comedero durante dos sesiones, y durante dos sesiones adicionales se les entrenó siguiendo un programa de reforzamiento continuo. A partir de la quinta sesión, y durante 24 sesiones consecutivas, el entrenamiento se sujetó a un programa de intervalo fijo de 30 seg. (FI 30); durante la vigencia de ambos programas de reforzamiento los animales fueron entrenados a presionar la palanca colocada en el lado derecho del bebedero para recibir 0.05 ml. de agua cuando se cumplieran los requisitos de respuestas de cada uno de los programas. Cada sesión diaria tenía una duración de 20 min., y al término de cada una de ellas los animales tenían libre acceso a agua durante 30 min. Los cuatro animales restantes fueron sometidos a un régimen de privación de agua y de alimento sólido por un período de 22:30 hrs., al cabo del cual se les daba acceso libre a ambas sustancias durante 90 min. La ingesta de agua y comida se registraba al término de los primeros 40 min., repitiéndose este procedimiento durante 24 días.

Durante las sesiones octava, decimoséptima y vigésimotercera, contadas a partir del primer día en que estuvieron bajo el programa IF 30, se aplicaron los tratamientos experimentales al primer grupo de sujetos. Estos tratamientos consistieron en la aplicación intraperitoneal (IP) de haloperidol (halop, 1 mg/kg), o en la inyección IP de un volumen equivalente de solución salina isotónica (NaCl), siguiendo un diseño balanceado para la aplicación de las sustancias (para la mitad de las ratas se siguió la secuencia halop-NaCl-halop, y para la otra mitad la secuencia NaCl-halop-NaCl). También se balanceó, en forma incompleta, el intervalo entre las inyecciones y el momento en que los animales fueron introducidos a la cámara experimental.

El segundo grupo de sujetos también fue sometido, durante los días octavo, decimoséptimo y vigésimotercero, a la aplicación IP de halop (1 mg/kg) o de NaCl, siguiendo un diseño balanceado incompleto con respecto al periodo transcurrido entre las inyecciones y las mediciones de ingestión de agua y de alimento sólido (Tabla I).

RESULTADOS

La ejecución bajo el programa IF 30 así como las cantidades ingeridas de agua y de alimento sólido, medidas el día anterior a cada sesión en las

TABLA I

Periodos entre la aplicación de haloperidol (1 mg/kg) o de solución salina y el inicio de las mediciones de ingestión de agua y de comida sólida, para cada uno de los sujetos experimentales.

SUJETO	PERIODOS		
1	30 seg.	40 min.	4 hr.
2	40 min.	4 hr.	8 hr.
3	4 hr.	8 hr.	30 seg.
4	8 hr.	30 seg.	40 min.

que se administraron los tratamientos, se tomaron como 100% y sobre esta base se evaluaron los cambios observados en los dos días siguientes para cada grupo de sujetos. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 1.

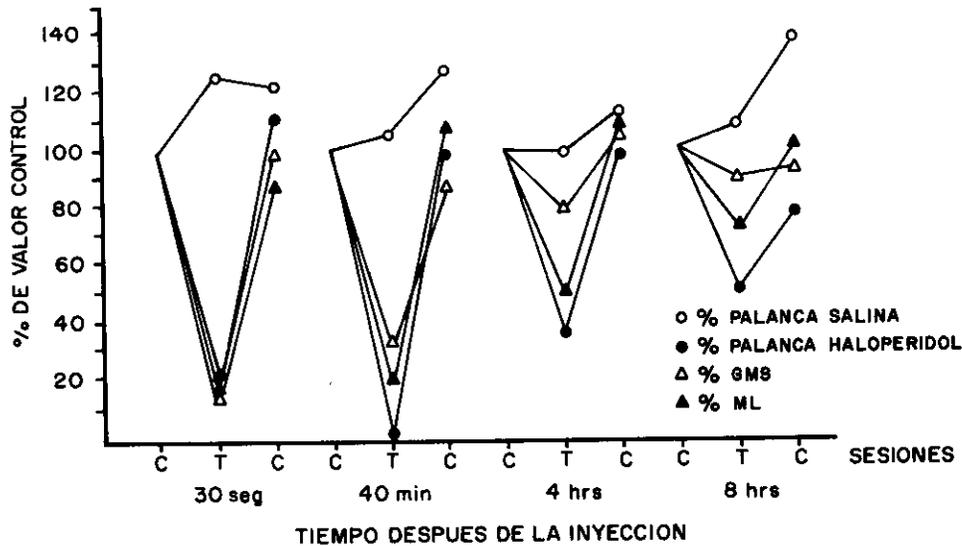


Fig. 1. La ordenada representa el por ciento de los valores obtenidos para cada variable estudiada. El 100% corresponde a los valores obtenidos durante la sesión previa en la que se aplicó el tratamiento correspondiente. C representa las sesiones control y T las sesiones de tratamiento. Palanca Salina y Palanca Haloperidol indican los porcentajes de ejecución bajo IF 30 en las sesiones en las que se inyectó NaCl o haloperidol, respectivamente. GMS se refiere al porcentaje de consumo de alimento sólido y ML al porcentaje de consumo de agua.

Con respecto a la ejecución bajo el programa de IF 30, se puede observar que la aplicación de halop produjo decrementos mayores al 50% del valor control, cuando se probó la ejecución de las ratas a los 30 seg., 40 min. o 4 hrs. después de la inyección. En el caso en que el intervalo fué de 8 hrs., la reducción fué del orden del 45%. Debe notarse que el mayor decremento se observó a los 40 min. En contraste, independientemente del intervalo entre la inyección de NaCl y las pruebas conductuales, no se observó interferencia alguna en la ejecución de la respuesta condicionada.

La ingestión de agua se encontró notablemente reducida tanto a los 30 seg. como a los 40 min., llegando a un 40% del nivel control a las 4 hrs. y sobrepasando el 75% a las 8 hrs. La ingestión de alimento sólido se vió solamente afectada durante los dos primeros intervalos, mientras que a las 4 y a las 8 hrs. después de la inyección la ingestión de sólidos estuvo por arriba del 80 y del 90%, respectivamente.

DISCUSION

En general, los resultados descritos dan apoyo a la hipótesis de que la actividad colinérgica del núcleo caudado es esencial para la ejecución de respuestas instrumentales. Esta afirmación se basa en el hecho de que la aplicación IP de halop produce una disminución confiable y específica en el NC de la concentración de acetilcolina (Consolo y col., 1975), y en estas circunstancias demostramos que la ejecución de los sujetos entrenados en un programa de reforzamiento IF 30 se encuentra considerablemente disminuída. El hecho de que los sujetos probados 8 hrs. después de haber sido inyectados con halop mostraran cierto grado de ejecución, puede explicarse en base a que la dosis aplicada (1 mg/kg) produce una reducción en los niveles de AC del NC, que también es del orden del 50%; de esta manera, la ejecución mostrada pudo haber sido mantenida por ese nivel remanente de AC.

Se ha postulado, sin embargo, que las reducciones en la ejecución de algunas conductas operantes, producidas por la administración de halop, pudieran ser debidas a posibles interferencias con estados motivacionales de los sujetos (Keehn, 1975; Keehn y col., 1976). En los experimentos reportados por estos autores no se midió la ejecución más allá de 2 hrs. después de la aplicación de la droga. En nuestro caso encontramos que, efectivamente, dentro de la primera hora después de la inyección de halop los animales son incapaces de mostrar la respuesta previamente establecida, y que tanto la ingestión de agua como la de alimento se encuentran dramáticamente reducidas. Además, nuestras observaciones no cuantificadas de la conducta motora general de estos sujetos, indicaron que ésta se encuentra notablemente disminuída. Por lo tanto, es difícil establecer que algún estado motivacional sea la variable que determina la reducción de los niveles operantes, ya que esta deficiencia conductual podría deberse a la interferencia con la actividad motora general.

Cuando el intervalo entre la administración de halop y las pruebas conductuales fué de 8 hrs., se encontró una deficiencia en la ejecución de la respuesta operante, mientras que la ingestión de agua y de comida casi había alcanzado los niveles normales. Estos datos nos permiten postular que, en este caso, las variables motivacionales estudiadas no determinaron en forma importante la reducción en la conducta aprendida, y que esta reducción probablemente se debió a una interfección con los procesos asociativos de los que depende la manifestación del aprendizaje instrumental. Asimismo, postulamos que esta interfección se debió a la reducción específica de acetilcolina en el núcleo caudado, inducida por la administración de halop.

En conclusión, este conjunto de resultados dan apoyo adicional a la hipótesis de que la ejecución de conductas instrumentales del tipo estudiado es mediada por la actividad colinérgica del núcleo caudado.

REFERENCIAS

- Consolo, S., Ladinsky, H. y Bianchi, S. Decrease in rat striatal acetylcholine levels by some direct and indirect-acting dopaminergic antagonist. *European Journal of Pharmacology*, 1975, 33, 345-351.
- Guyenet, P. G., Agid, Y., Javoy, F., Beaujovan, J. C., Rossier, J. y Glowinski, J. Effects of dopaminergic receptor agonists and antagonists on the activity of the neo-striatal cholinergic system. *Brain Research*, 1975, 84, 227-244.
- Keehn, J. D. Behavioural and drug control of drinking: Implications for therapy. Symposium on Behavior Modification, Monterrey, México, 1975.
- Keehn, J. D., Coulson, G. E. y Klieb, J. Effects of haloperidol on schedule-induced polydipsia. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1976, 25, 105-112.
- Kirkby, R. J. y Kimble, D. P. Avoidance and escape behavior following striatal lesions in the rat. *Experimental Neurology*, 1968, 20, 215-227.
- Ladinsky, H., Consolo, S., Bianchi, S., Lermanin, R. y Ghessi, D. Cholinergic-dopaminergic interaction in the striatum: The effect of 6-hydroxydopamine or pimozide treatment on the increased striatal acetylcholine levels induced by apomorphine, piribedil and d-amphetamine. *Brain Research*, 1975, 84, 221-226.
- Neil, D. B. y Grossman, S. P. Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of the dorsal and ventral caudate of rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1970, 71, 311-371.
- Prado-Alcalá, R. A. y Cobos-Zapain, G. G. Interference with caudate nucleus activity by potassium chloride. Evidence for a "moving" engram. *Brain Research*, 1979, 172, 577-583.
- Prado-Alcalá, R. A., Grinberg-Zylberbaum, J., Arfittí, Z. L., García, M. M., Prieto, H. G. y Brust-Carmona, H. Learning deficits produced by chronic and reversible lesions of the corpus striatum in rats. *Physiology and Behavior*, 1975, 15, 283-287.
- Prado-Alcalá, R. A., Kautmann, P. y Moscona, R. Scopolamine and KCL injections into the caudate nucleus. Overtraining induced protection against deficits of learning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1980, 12, 249-253.
- Prado-Alcalá, R. A., Sigurdson, L. y Figueroa, M. Time-dependent retention deficits induced by post-training injections of atropine into the caudate nucleus. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1981, 15, 633-636.
- Thompson, R. L. Effects of lesions in the caudate nuclei and dorsofrontal cortex on conditioned avoidance behavior in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1959, 52, 650-659.
- Wyers, E. J. y Deadwyler, S. A. Duration and nature of retrograde amnesia produced by stimulation of caudate nucleus. *Physiology and Behavior*, 1971, 6, 97-103.