

Variazioni di sensibilità alla Cloropromazina della risposta strumentale di salvaguardia nel ratto: condizionamento semplice e discriminazione

GIORGIO BIGNAMI e GIOVANNA CARRO (*)

Laboratori di Chimica Terapeutica

Riassunto. — È stata misurata la sensibilità alla Cloropromazina della risposta attiva di salvaguardia in due diverse condizioni sperimentali nel ratto. In un caso (condizionamento semplice) gli animali dovevano dare soltanto risposte attive di salvaguardia ad uno stimolo luminoso. Nell'altro caso (discriminazione) coesistevano nella stessa seduta prove di condizionamento attivo, identiche a quelle del caso precedente, e prove di condizionamento passivo, nelle quali gli animali erano puniti per ogni risposta allo stesso stimolo luminoso se accompagnato da uno stimolo sonoro. Si è osservato che la risposta attiva di salvaguardia era soppressa dalla Cloropromazina a dosi superiori nel caso del condizionamento semplice rispetto alla discriminazione. Sono stati anche confermati alcuni dati della letteratura, ottenuti con un condizionamento di salvaguardia di tipo diverso (STONE, 1964), indicanti che la precedente somministrazione di una dose decondizionante di Cloropromazina può accrescere la sensibilità dell'animale a dosi inferiori, di cui l'effetto era stato in un primo tempo minore.

Summary. (*Variations in sensitivity to Chlorpromazine of shuttle-box avoidance responses in the rat: active avoidance and «go-no-go» discrimination*). — The dose of Chlorpromazine which reduced by 50 % the number of active avoidance responses in a shuttle-box was estimated in two different situations in the rat. The first was a conventional active avoidance test, in which a light stimulus preceded by 5 seconds the administration of an electric shock. An avoidance response terminated the light stimulus. An escape response terminated both light and shock. Intertrial responses were punished by shock. The second situation was a successive «go-no-go»

(*) Borsista dei Laboratori di Chimica Terapeutica.

discrimination with symmetrical reinforcement. During discrimination sessions the animals were given both active avoidance trials (identical to those described above) and passive avoidance trials. During the latter a negative stimulus complex (light plus noise) signalled that the response had to be withheld in order to avoid shock. The sensitivity to Chlorpromazine was assessed according to the sequential procedure used by JANKU (1964). The reduction of responses given during the identical active avoidance trials was measured in both situations. Passive avoidance is known to be practically unaffected by Chlorpromazine in pre-trained rats, under the conditions used (BOVET, ROBUSTELLI & BIGNAMI, 1965). In 11 animals the ED_{50} was first measured in a series of discrimination sessions, and then in a series of simple avoidance sessions. In 9 animals the measurements were made in the reverse order. In both groups the discrimination task had been extensively overlearned, and the animals had been used for pharmacological experiments (not including Chlorpromazine or other similar agents) over a period of several months.

Two factors affected the ED_{50} of Chlorpromazine. The first consisted in a general increase in sensitivity to the drug over repeated measurements. This change appears to correspond to the greater effect of small doses of the drug on continuous avoidance observed when descending doses are used, as compared with ascending doses (STONE, 1964). The second factor consisted in an increase in sensitivity due to the coexistence of active and passive avoidance trials within the same session. The latter result cannot be explained by taking into account the differences in physiological arousal, as in the case of previously reported experiments (JANKU, 1964; KING, 1964). In fact, the arousal level should have been higher in rats performing the discrimination, since they were submitted to more frequent and intense external stimuli, in a situation presumably requiring greater « attention ». The change in sensitivity might rather be due to differences between the net value of the stimulus, which was used as CS in one case, and both as S^+ and as part of the S^- stimulus complex in the other case. Alternatively, it appears possible that the change be determined by differences in the activity of mechanisms responsible for the initiation and for the control of motor responses, due to the fact that responding to stimuli in general could produce opposite effects. The existence of such mechanisms has been repeatedly postulated in the neuropsychological literature in order to account for a number of lesion effects.

Numerose ricerche condotte negli ultimi anni hanno avuto per oggetto i fattori che influenzano la sensibilità alla Cloropromazina di vari tipi di comportamento condizionato. Tra questi fattori sembrano avere particolare

importanza le variazioni del tipo e dell'intensità degli stimoli esterei, sia quelli usati come segnali condizionati, sia quelli che non hanno rapporto diretto con il programma di condizionamento. Ad esempio, l'entità dell'effetto decondizionante della Cloropromazina è risultato essere inversamente proporzionale all'intensità degli stimoli condizionati (ACANYANTS, 1960) ed incondizionati (IRWIN, 1960). Le esperienze di KING (1964) hanno inoltre dimostrato che un elevato livello di stimolazione ambientale (cioè di una stimolazione non specifica che non agisce da segnale condizionato) permette di antagonizzare in parte l'effetto della Cloropromazina sul comportamento del ratto nel labirinto. Infine, esperienze sul condizionamento di salvaguardia condotte da JANKU (1964) in questo laboratorio hanno dimostrato che i ratti sono assai meno sensibili all'azione decondizionante della Cloropromazina quando iniziano la prova subito dopo il trattamento, che non quando sono tenuti a riposo per un'ora fra il trattamento ed il test.

I dati della letteratura e le esperienze da noi condotte sugli effetti delle sostanze anticolinergiche (BIGNAMI, 1967) indicano però che, nel valutare l'azione degli psicofarmaci, occorre considerare altri fattori che possono determinare non solo la misura, ma anche la direzione dell'effetto osservato. Ad esempio, nel caso degli anticolinergici, l'azione dei farmaci dipende almeno in parte dal tipo di risposta che si è resa strumentale. Effetti addirittura opposti si possono osservare quando vi è una completa opposizione fra i tipi di risposta richiesti (ad esempio, risposta locomotoria e risposta consistente in una immobilità). Come già osservato da MCCLEARY (1961) a proposito degli effetti di lesioni cerebrali, non si può parlare in questi casi di non corretta analisi dei segnali condizionati, o di perdita della memoria in senso generale, o di modificazioni della motivazione.

L'esperienza qui riportata è stata condotta per valutare se la sensibilità alla Cloropromazina della risposta condizionata di salvaguardia del ratto potesse essere influenzata dalle variazioni della tendenza dell'animale ad emettere una risposta motoria ad un determinato stimolo. Dato che il piano dell'esperienza comportava anche variazioni del livello di stimolazione esterna dell'animale, si è tentato anche di valutare quale dei due fattori avesse maggiore importanza nel determinare il livello di sensibilità alla Cloropromazina.

MATERIALI E METODI

Le esperienze sono state condotte su 21 ratti Wistar albini di sesso maschile, allevati nel nostro Istituto, in parte provenienti da un ceppo non selezionato, ed in parte discendenti da un ceppo da noi selezionato per la rapida acquisizione del condizionamento di salvaguardia (BIGNAMI, 1965; BIGNAMI & BOVET, 1965). Dato che gli effetti osservati sono stati simili negli animali dei due ceppi, essi non verranno più considerati separatamente in seguito.

Apparecchiatura e programmi di condizionamento.

L'apparecchiatura era costituita da una serie di gabbie e programmatori per il condizionamento di salvaguardia, di un tipo descritto in precedenza (BOVET, GATTI & FRANK, 1961; FRANK, BOVET & GATTI, 1961) ma senza barriera centrale. Le gabbie avevano il fondo costituito da sbarrette metalliche elettrificabili per mezzo di un sistema di trasformatori, di resistenze in serie e di scambiatori di polarità fra le sbarre. La risposta richiesta era quindi costituita dal passaggio dell'animale da un lato all'altro della gabbia. Per le esperienze si sono utilizzati due programmi di condizionamento di salvaguardia, convenzionalmente designati come programma di condizionamento semplice e programma con discriminazione. Nel primo ciascuna prova iniziava con l'accensione di una lampadina (stimolo condizionato, SC) seguita dopo 5 secondi da uno shock elettrico di circa 1,5 mA (stimolo incondizionato, SI). L'attraversamento della gabbia dopo l'inizio dello shock (risposta incondizionata di fuga, RI) eliminava simultaneamente sia lo SC che lo SI. L'attraversamento della gabbia durante i primi 5 secondi di presentazione dello SC (risposta condizionata di salvaguardia, RC) estingueva lo SC e preveniva la somministrazione dello SI. Tutte le risposte supplementari emesse fra la fine di una prova (cioè dopo una RC od una RI) e l'inizio della successiva (nuova presentazione dello SC) erano punite da uno shock, dato che rimaneva elettrificato il fondo della gabbia dal lato precedentemente abbandonato dall'animale. Durante tali punizioni supplementari si riaccendeva automaticamente lo SC.

Il programma con discriminazione era caratterizzato dalla coesistenza, nella medesima seduta, di prove di condizionamento di salvaguardia di tipo attivo, identiche a quelle descritte per il programma semplice, e di prove di condizionamento di salvaguardia di tipo passivo. In queste ultime veniva usato lo stesso stimolo luminoso, però preceduto per un secondo ed accompagnato per tutti i 5 secondi della sua durata da un forte rumore proveniente da una « cicala » elettrica. Gli animali dovevano imparare a sopprimere le risposte durante la presentazione di questo complesso negativo di stimoli, poichè tali risposte erano punite mediante shock.

Schema dell'esperienza.

Tutti gli animali sono stati dapprima addestrati ad emettere risposte condizionate di salvaguardia secondo il programma semplice nel corso di una serie di sedute di 50 prove ciascuna, con un intervallo di 30 secondi fra una prova e l'altra e di circa 24 ore fra sedute successive. Essi sono stati quindi addestrati secondo il programma con discriminazione (25 prove di tipo attivo e 25 di tipo passivo per ogni seduta, secondo lo schema B della Tab. 1). Dopo il raggiungimento di prestazioni stabili gli animali sono stati adope-

TABELLA 1.

Schemi del programma di condizionamento semplice di salvaguardia (A)
e del programma con discriminazione (B).

In A gli animali erano sottoposti esclusivamente a prove in cui la presentazione dello stimolo luminoso richiedeva una risposta attiva, cioè l'attraversamento della gabbia (+). In B i ratti erano sottoposti sia a prove di condizionamento attivo, identiche a quelle esistenti in A, sia a prove in cui la presentazione simultanea dello stimolo luminoso e dello stimolo sonoro richiedeva che l'animale non passasse dall'altro lato della gabbia (-). Gli intervalli fra 1 e 2, 2 e 3, ..., 49 e 50 erano di 30 secondi.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9 - 1	10 - 2	...	49 - 1	50 - 2
A	+		+			+		+	+		...	+	
B	+	-	+	-	-	+	-	+	+	-	...	+	-

rati per una serie di prove sugli effetti di vari anticolinergici (BIGNAMI, 1967). Al momento in cui è iniziata l'esperienza qui riportata essi avevano pertanto ripetuto l'esercizio moltissime volte (*overlearning*). Gli animali sono stati quindi ripartiti a caso in due gruppi di 11 e 10 ratti rispettivamente. Un ratto del secondo gruppo è morto dopo la prima parte dell'esperienza, e si sono quindi scartati i dati su di esso raccolti. Nel primo gruppo è stato misurato dapprima l'effetto decondizionante della Cloropromazina sulle risposte attive di salvaguardia emesse nel corso delle sedute di discriminazione. Gli animali sono stati quindi nuovamente sottoposti a prove di condizionamento semplice (25 per seduta, con intervalli distribuiti come quelli esistenti fra le prove di tipo attivo nel corso delle sedute di discriminazione — schema A, Tab. 1). È stata quindi eseguita una seconda misura dell'effetto decondizionante della Cloropromazina. Per quanto riguarda il secondo gruppo di animali, le due misure sono state eseguite in ordine inverso (dapprima condizionamento semplice, quindi discriminazione).

L'analisi statistica è stata condotta mediante il t di Student e mediante l'analisi di varianza per il quadrato latino 2×2 (con 9 replicazioni del quadrato). Tale schema, di uso frequente in esperienze sul comportamento (EDWARDS, 1960), corrisponde ad una replicazione frazionale (50 %) di una esperienza fattoriale $2 \times 2 \times 2$. A tale scopo è stato necessario scartare a caso 2 animali dal gruppo di 11 ratti.

Misura della DE_{50} della Cloropromazina.

La DE_{50} è stata valutata secondo il procedimento usato da JANKU (1964), ed in maniera identica per le due misurazioni in ciascuno dei gruppi. La prima dose usata è stata di 2 mg/kg per via sottocutanea, somministrata

un'ora prima dell'inizio delle sedute di condizionamento. A seconda dell'effetto di questa prima dose (riduzione di meno o di più del 50 % delle risposte attive di salvaguardia) sono state somministrate dosi progressivamente superiori (ciascuna accresciuta di 1 mg/kg rispetto alla precedente) od inferiori (ciascuna pari alla metà della precedente). L'intervallo fra due trattamenti era di almeno 4 giorni, durante i quali gli animali venivano sottoposti a sedute quotidiane di controllo. In questo modo si sono ottenute, per ogni soggetto ed in ciascuna delle due situazioni sperimentali, le due dosi che riducevano rispettivamente di più e di meno del 50 % il numero delle risposte. Veniva quindi derivata graficamente la DE_{50} individuale, dopo trasformazione in probit della riduzione percentuale delle risposte attive. Il comportamento nel corso delle prove di tipo passivo in corso di discriminazione non è stato oggetto di analisi, dato che negli animali bene addestrati esso è scarsamente modificato dalla Cloropromazina (BOVET, ROBUSTELLI & BIGNAMI, 1965).

RISULTATI

Le DE_{50} medie della Cloropromazina, basate su tutte le misurazioni eseguite entro ciascuno dei due gruppi, sono risultate assai simili ($2,87 \pm 0,32$ e $3,29 \pm 0,38$, differenza non significativa). Ciò indica che gli animali con diversi livelli assoluti di sensibilità al farmaco erano stati effettivamente ripartiti a caso fra i due gruppi.

La Tab. 2 riporta le varie DE_{50} medie osservate nei singoli gruppi e nelle due parti dell'esperienza, oltre alle medie generali per i due programmi

TABELLA 2.

Medie ed errori standard delle DE_{50} della Cloropromazina (mg/kg s.c.) nelle varie condizioni sperimentali

		Discrimina- zione	Condiziona- mento semplice	Medie gene- rali secondo l'ordine di misurazione
1. Misura	Media	2,99 (1)	4,21 (2)	3,54
	E. S.	0,40	0,43	0,31
2. Misura	Media	2,37 (2)	2,75 (1)	2,58
	E. S.	0,48	0,51	0,35
Medie generali secondo i programmi	Media	2,71	3,41	
	E. S.	0,31	0,36	

(1) Primo gruppo di 11 ratti, nei quali è stata valutata la DE_{50} dapprima nel corso di una serie di sedute di discriminazione, e quindi nel corso di una serie di sedute di condizionamento semplice.

(2) Secondo gruppo di 9 ratti, nei quali le due misure sono state eseguite nell'ordine inverso.

di condizionamento e per le due parti dell'esperienza (in ordine di tempo). Nella prima parte dell'esperienza il primo gruppo, che alternava prove di condizionamento attivo e passivo, si è dimostrato più sensibile all'azione della Cloropromazina del secondo gruppo, sottoposto a sedute di semplice condizionamento attivo. Nella seconda parte dell'esperienza, dopo il cambiamento dei programmi in ambedue i gruppi, le differenze sono apparse invece trascurabili. Confrontando poi i risultati all'interno di ciascuno dei gruppi si nota che, nel primo, il passaggio dalla discriminazione al condizionamento semplice non ha provocato modificazioni degne di nota della sensibilità alla Cloropromazina, mentre nel secondo il passaggio dal condizionamento semplice alla discriminazione ha provocato una riduzione assai notevole della DE_{50} .

L'analisi di varianza ha dimostrato l'esistenza di effetti significativi sia della variazione di programma di condizionamento (quadrato medio 8,11; 1 e 16 gradi di libertà; F 6,02; $P < 0,05$), sia dell'ordine di misurazione (quadrato medio 7,17; 1 e 16 gradi di libertà; F 5,32; $P < 0,05$). Dato che l'esperienza costituisce una replicazione frazionale di uno schema fattoriale, non è lecito in questo caso procedere al calcolo dell'interazione fra programma ed ordine di misurazione. Occorre notare inoltre che non è risultato essere significativo l'effetto dei soggetti dell'esperienza (quadrato medio 3,00; 17 e 16 gradi di libertà; F 2,22; $P > 0,05$). È venuta cioè a mancare la prova statistica dell'esistenza di una correlazione fra i risultati di più misurazioni sugli stessi animali. Pertanto le due cause principali di variazione (programma di condizionamento ed ordine di misurazione) potrebbero avere agito in maniera non costante nei vari individui. I risultati dell'analisi di varianza sono stati confermati mediante il calcolo di vari t di Student (per campioni indipendenti o per osservazioni appaiate a seconda dei casi), applicati tra gruppi ed entro gruppi senza eliminazione di dati.

DISCUSSIONE

I risultati riportati nella letteratura e quelli ottenuti nel corso delle nostre esperienze indicano che, in ogni situazione sperimentale, vari fattori influiscono sulla sensibilità dell'animale alla Cloropromazina. L'aumento della sensibilità da noi osservato nel corso della seconda serie di misurazioni si accorda con i dati riportati recentemente da STONE (1964). Questo Autore ha dimostrato che determinate dosi di Cloropromazina, che hanno scarsissimo effetto se somministrate all'inizio di una scala ascendente di dosi, possono avere un effetto assai marcato quando vengano somministrate alla fine di una scala discendente di dosi. Sembra quindi di poter concludere che l'esposizione a dosi di Cloropromazina che provocano un sensibile aumento del

numero di punizioni sensibilizza l'animale alla azione di dosi minori, il cui effetto era stato precedentemente meno marcato.

Le nostre esperienze hanno anche messo in evidenza una riduzione della DE_{50} della Clorpromazina dovuta alla coesistenza di prove richiedenti una risposta attiva e di prove richiedenti invece la soppressione della risposta locomotoria. Tale differenza appare ovvia se si considerano i risultati ottenuti nei primi due gruppi nel corso della prima misurazione, non influenzata da precedenti esperienze degli animali con il farmaco studiato e da qualsiasi possibile interazione fra ordine di misurazione e programmi di condizionamento. Tenendo conto dei due fattori (programmi ed ordine di misurazione) appare possibile spiegare le differenze osservate fra i vari confronti. L'aumento della sensibilità dovuto alla ripetizione della misurazione sembra infatti abbia neutralizzato l'effetto del cambiamento di programma nel primo gruppo, passato dal test più sensibile a quello meno sensibile. È apparso invece assai esagerato l'effetto del cambiamento di programma nel gruppo sottoposto ai due tipi di prove in ordine opposto, nel quale la DE_{50} media si è ridotta quasi della metà.

La differenza di sensibilità dovuta alla presenza o meno di prove di tipo passivo nel corso di sedute di condizionamento attivo di salvaguardia può essere interpretata in vari modi. Tale fenomeno potrebbe ad esempio essere legato alla differenza di valore dello stimolo adoperato. Questo stimolo infatti aveva valore esclusivamente positivo (cioè richiedeva esclusivamente risposte attive di salvaguardia) nel caso delle sedute di condizionamento semplice. Nel corso delle sedute di discriminazione, invece, lo stesso stimolo aveva un valore positivo, se presentato da solo, ed un valore negativo, se presentato insieme all'altro stimolo. I rapporti fra stimoli, centri della motivazione e centri motori erano quindi assai diversi nei due casi.

Nel valutare le differenze di sensibilità legate alla diversità dei programmi occorre però tener anche conto dei livelli di attività dei meccanismi preposti alla attivazione ed al controllo (inibizione o soppressione) della risposta motoria, la cui esistenza appare dimostrata dalle esperienze sugli effetti di lesioni cerebrali sul comportamento condizionato. Infatti, la lesione di determinati centri talamici o delle vie che li connettono ai corpi mammillari provoca essenzialmente una riduzione della capacità di avviare risposte attive di salvaguardia (CARDO, 1961; THOMPSON, 1963; VANDERWOLF, 1963; KRIECKHAUS, 1964). Per contro la lesione di altri centri, specialmente di alcune parti del lobo frontale o dei nuclei sottocorticali ad esso connessi, provoca in genere una riduzione della capacità di inibire la risposta motoria (ROSVOLD & MISHKIN, 1961; BRUTKOWSKI, 1965). Di difficile interpretazione sono poi i risultati ottenuti mediante lesioni del sistema limbico. Sembra infatti che in tale sistema coesistano meccanismi di tipo diverso,

che determinano la probabilità di attivazione delle risposte motorie (McCLEARY 1961; KAADA, RASMUSSEN & KVEIM, 1962; KIMBLE, 1963; LUBAR, 1964; SCHWARTZBAUM, THOMPSON & KELLCUTT, 1964; ZUCKER, 1965; McNEW & THOMPSON, 1966). Appare logico che nelle prove di discriminazione del tipo da noi studiato, in cui la medesima risposta può sia evitare una punizione, sia provocare una autopunizione, l'equilibrio si sposti a favore di un maggior controllo della emissione della risposta stessa. Ove l'azione della Clorpromazina si svolgesse principalmente a questo livello, le differenze di sensibilità sarebbero legate non tanto alle differenze di valore dello stimolo per sè, ma piuttosto alle differenze di valore della risposta locomotoria nelle due situazioni sperimentali. In un caso, infatti, una risposta ad uno stimolo (in genere) è costantemente ricompensata, mentre nell'altro può essere ricompensata o punta a seconda dei casi.

Ad ogni modo l'esperienza dimostra che questi fattori, almeno nella situazione da noi considerata, hanno un peso maggiore che non quelli legati alle variazioni dell'intensità e del tipo degli stimoli. Infatti la maggior frequenza ed intensità degli stimoli esterni, e la maggiore « attenzione » richiesta nel corso delle sedute di discriminazione, avrebbero dovuto di per sè ridurre la sensibilità alla Clorpromazina, se avessero agito nella direzione indicata dalle esperienze già menzionate (AGANYANTS, 1960; IRWIN, 1960; JANKU, 1964; KING, 1964). L'importanza relativa dei vari fattori (cosiddetto « livello di arousal »; valore dello stimolo; valore della risposta; ripetizione delle misurazioni) potrà essere accertata soltanto mediante esperimenti fattoriali assai più complessi.

Si ringrazia il Sig. Luigi Amorico per la collaborazione tecnica.

21 ottobre 1966.

BIBLIOGRAFIA

- AGANYANTS, E. K., 1960. Effects of Chlorpromazine and Ethyzine on conditioned reflexes in dogs. *Pavlov J. Higher Nervous Activity (English Transl.)*, **10**, 899-908.
- BIGNAMI, G., 1965. Selection for high rates and low rates of avoidance conditioning in the rat. *Animal Behav.*, **13**, 221-227.
- BIGNAMI, G., 1967. Anticholinergic agents as tools in the investigation of behavioral phenomena. In: *Neuro-Psychopharmacology - Proceedings of the Fifth International Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum*. International Congress Series N. 129, Excerpta Medica, Amsterdam (in corso di stampa).
- BIGNAMI, G. & D. BOVET, 1965. Expérience de sélection par rapport à une réaction conditionnée d'évitement chez le Rat. *Compt. Rend.*, **260**, 1239-1244.
- BOVET, D., G. L. GATTI & M. FRANK, 1961. An automatic device for the study of conditioned escape reactions in the rat. I. A programming and recording method for establishing learning, retention and deconditioning curves. *Sci. Repts. Ist. Super. Sanità*, **1**, 127-138.

- BOVET, D., F. ROBUSTELLI & G. BIGNAMI, 1965. Etude du conditionnement inhibiteur chez le Rat. Action de l'amphétamine, de la Chlorpromazine et des agents cholinergiques. *Compt. Rend.*, **260**, 4641-4645.
- BRUTKOWSKY, S., 1965. Functions of prefrontal cortex in animals. *Physiol. Rev.*, **45**, 721-746.
- CARDO, B., 1961. Rapports entre le niveau de vigilance et le conditionnement chez l'animal. Etude pharmacologique et neurologique. *J. Physiol. (Paris)*, **53** (Suppl.), 1-212.
- EDWARDS, A. L., 1960. Experimental design in psychological research, (Revised Ed.). Holt, Rinehart and Winston, New York, pp. 270-274.
- FRANK, M., D. BOVET & G. L. GATTI, 1961. An automatic device for the study of conditioned escape reactions in the rat. II. Characteristics of the programmer and of the modified Warner cage for studying the barrier crossing response. *Sci. Repts. Ist. Super. Sanità*, **1**, 139-152.
- IRWIN, S., 1960. Factors influencing sensitivity to stimulant and depressant drugs affecting (A) locomotor and (B) conditioned avoidance behavior in animals. In: *The dynamics of psychiatric drug therapy*, G. J. Sarwer-Foner, Ed. Thomas, Springfield, pp. 5-22.
- JANKU, I., 1964. The influence of delayed and immediate exposure to trials upon the effect of Chlorpromazine on conditioned avoidance behaviour. *Psychopharmacologia*, **6**, 280-285.
- KAADA, B. R., E. W. RASMUSSEN & O. KVEIM, 1962. Impaired acquisition of passive avoidance behavior by subcallosal, septal, hypothalamic and insular lesions in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **55**, 661-670.
- KIMBLE, D. P., 1963. The effects of bilateral hippocampal lesions in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **56**, 273-283.
- KING, A. R., 1964. Some effects of drugs on rats in varying conditions of sensory stimulation. *Psychopharmacologia*, **6**, 338-346.
- KRIECKHAUS, E. E., 1964. Decrements in avoidance behavior following mammillothalamic tractotomy in cats. *J. Neurophysiol.*, **27**, 753-767.
- LUBAR, J. F., 1964. Effect of medial cortical lesions on the avoidance behavior of the cat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **58**, 38-46.
- MCCLEARY, R. A., 1961. Response specificity in the behavioral effects of limbic system lesions in the cat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **54**, 605-613.
- MCNEW, J. J. & R. THOMPSON, 1966. Role of the limbic system in active and passive avoidance conditioning in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **61**, 173-180.
- ROSVOLD, H. E. & M. MISHKIN, 1961. Non-sensory effects of frontal lesions on discrimination learning and performance. In: *Brain Mechanisms and Learning*, J. F. Delafresnaye, Ed. Blackwell, Oxford, pp. 555-567.
- SCHWARTZBAUM, J. S., J. B. THOMPSON & M. H. KELLCUTT, 1964. Auditory frequency discrimination and generalization following lesions of the amygdaloid area in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **57**, 257-266.
- STONE, G. C., 1964. Dosing order and depression of avoidance behavior by Chlorpromazine. *Psychol. Rep.*, **15**, 175-178.
- THOMPSON, R., 1963. Thalamic structures critical for retention of an avoidance conditioned response in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **56**, 261-267.
- VANDERWOLF, C. H., 1963. The effect of medial thalamic lesions on previously established fear-motivated behaviour. *Can. J. Psychol.*, **17**, 183-187.
- ZUCKER, I., 1965. Effect of lesions of the septal-limbic area on the behavior of cats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **60**, 344-352.