

71. G. L. GATTI. — **Analisi dei tempi di reazione nel ratto condizionato alla "pole-climbing response". Raffronto tra i tranquillanti, la morfina e i barbiturici.**

Riassunto. — La necessità di individuare le caratteristiche farmacologiche dei tranquillanti ci ha indotto ad apportare alcune modifiche al metodo della « pole climbing response ».

Tali modifiche consistono essenzialmente nella introduzione di una registrazione grafica dei movimenti del ratto durante le varie fasi delle prove e nel prolungamento del palo attraverso il quale l'animale deve effettuare la fuga fino ad una piattaforma posta a 80 cm dal piano.

Con tale metodo sono stati studiati: la morfina, il pentobarbital, la reserpina, alcuni derivati della fenotiazina (clorpromazina, promazina e perfenazina), l'idrossizina e la benactizina.

I risultati hanno posto in luce la differenza essenziale esistente tra l'azione della morfina e dei barbiturici e quella dei tranquillanti a qualunque gruppo essi appartengano. (farmaci tranquillanti non decondizionanti, decondizionanti da indifferenza verso l'ambiente e decondizionanti da dissociazione dall'ambiente).

Résumé. — Le besoin de préciser les caractéristiques pharmacologiques des tranquillisants a amené l'Auteur à apporter certaines modifications à la technique de la « pole climbing response ». Ces modifications consistent essentiellement dans l'introduction d'un enregistrement graphique des mouvements du rat au cours des différentes phases de l'expérience et d'autre part dans la prolongation de la perche sur laquelle l'animal doit effectuer sa fuite jusqu'à une plateforme placée à 80 cm du sol.

Grâce à cette méthode l'on a examiné les effets de la morphine, du pentobarbital, de la réserpine, certains dérivés de la phénothiazine (chlorpromazine, promazine et perphénazine) l'hydroxyzine et la bénactizine.

Les résultats obtenus ont mis en lumière la différence essentielle existant entre l'action de la morphine et des barbituriques d'une part et des tranquillisants d'autre part, quel que soit le groupe auquel ils appartiennent. (médicaments tranquillisants non « déconditionnants », médicaments « déconditionnants » par indifférence rapport au milieu et par dissociation par rapport au milieu).

Summary. — For the purpose of establishing the pharmacological characteristics of tranquilizers we were prompted to introduce some modification to the method of pole climbing response.

These modification consists essentially in the introduction of a graphical registration of the movements of the rat during the different stages of the essays and in the prolongation of the pole on which the animal escapes on a platform at 80 cm above the floor.

In this way several drugs have been studied i.e.: morphine, pentobarbital, reserpine, some derivatives of phenothiazine (chlorpromazine, promazine, perphenazine) hydroxyzine and benactizine.

The results have shown the difference existing between the action of morphine and barbiturates from that of the tranquilizers independently of the group to which they belong (tranquilizers non decontioning, decontioning by environmental indifference, deconditionning by environmental dissociation).

Zusammenfassung. — Das Bedürfnis die pharmakologische Eigenschaften der neuen centralwirkenden Sedative (tranquilizing drugs) zu charakterisieren, hat es einige Änderungen an der « pole climbing response » Methode einzuleiten gebracht.

Diese Verbesserungen bestehen hauptsächlich aus der Einführung einer photoelektrischen Registrierung der Rattebetragen während der verschiedenen Versuchsphasen und aus der Stangeverlängerung durch welche das Tier die Flucht bis zur an 80 cm von der Platte gelegte Plattform auszuführen soll.

Mit dieser Methode sind Morphin, Pentobarbital, Reserpin, einige Phenothiazinderivate (Chlorpromazin, Promazin und Perphenazin) Hydroxyzin und Benactizin, untersucht gewesen.

Die Resultate haben den wesentlichen Unterschied zwischen der Morphin- und Barbituratewirkung mit derjenige der Dämpfungsmitteln (« Tranquilizing drugs ») der verschiedenen Gruppen gezeigt; u.a.: die dekondizionarisierenden Pharmaka und die Pharmaka die eine Dekondizionarisierung nach Umgebunggleichgültigkeit oder in Gegenteil nach Umgebungsvertrennung hervorrufen.

L'interesse sempre crescente dei farmacologi e dei fisiologi verso i farmaci che il comune impiego clinico ha catalogato sotto la generica denominazione di tranquillanti, ha reso necessario un continuo perfezionamento delle tecniche intese a mettere in evidenza le proprietà farmacologiche caratteristiche di ciascun prodotto.

Fra i metodi più comunemente impiegati, quelli che consentono di

istituire nel ratto una serie di riflessi e comportamenti condizionati sono in via di continuo perfezionamento, tendendo i ricercatori di ottenere dati sempre più precisi che consentano una differenziazione, sul piano farmacologico, di questi prodotti.

Tuttavia, mentre la tecnica proposta da SKINNER (*lever-pressing response*) ⁽¹⁾ ha subito notevoli modifiche ad opera soprattutto di BRADY ⁽²⁾ quella impiegata da COURVOISIER ⁽³⁾ e COOK ⁽⁴⁾ (*pole-climbing response*), basata sullo sfruttamento di un riflesso elementare (la fuga davanti ad uno stimolo nocivo), ma capace di mettere in gioco complessi meccanismi quando si tenga conto delle modalità di reazione dell'animale, viene tutt'ora eseguita, secondo gli schemi proposti da questi autori, addestrando il ratto ad aggrapparsi ad un palo al fine di evitare lo shock elettrico che segue il suono del campanello.

In questa nota ci proponiamo di mostrare come, usando alcuni accorgimenti, questo metodo possa dare, oltre ai risultati quantitativi raccolti fin qui dagli autori, cioè la percentuale di animali decondizionati dopo il trattamento coi vari farmaci, anche una differenziazione qualitativa della reazione.

MATERIALI E METODI.

Due modifiche sono state apportate alla tecnica impiegata da COURVOISIER e da COOK. La prima di queste da noi già precedentemente descritta ^(5, 6) è consistita nel prolungare il palo al quale il ratto si deve aggrappare al suono del campanello, fino ad una piattaforma posta a cm 80 dalla griglia elettrica e nell'avvolgere ad esso una spirale entro cui viene immessa una corrente di $\sim$ 60 volts durante gli intervalli tra un suono e l'altro di campanello, al fine di togliere possibilità di fuga fuori tempo. In un secondo tempo, per eliminare, in quanto possibile, ogni soggettivismo nella interpretazione dei fenomeni si è introdotta una registrazione grafica dei movimenti del ratto applicando tre cellule fotoelettriche lungo il palo collegate a penne scriventi su chimografo e si sono messi in contatto il campanello (stimolo condizionato) e il piano elettrico (stimolo incondizionato) con altre due penne scriventi sullo stesso chimografo (per dettagli vedi fig. 1).

Si ottiene così un grafico sul quale è possibile leggere il momento in cui viene azionato il campanello, quello in cui eventualmente si introduce la corrente nella griglia e i successivi passaggi del ratto davanti alle cellule fotoelettriche con la corrispondente chiusura del circuito del-

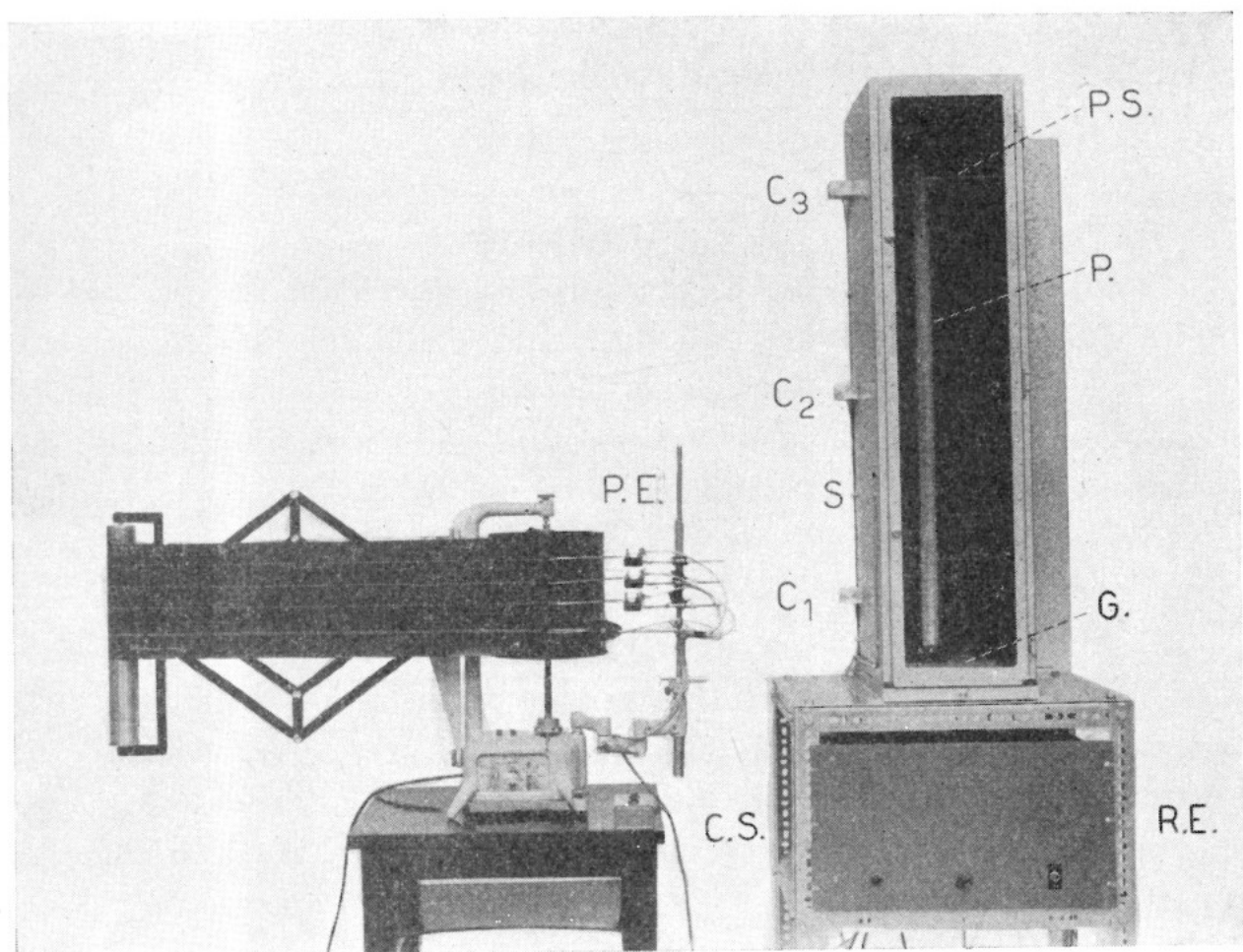


Fig. 1. - Apparecchio per la registrazione grafica della « pole climbing response » del ratto condizionato. - A destra della figura la gabbia in forma di torre nella quale viene introdotto il ratto in esperimento: essa è costituita da un piano a griglia (G.) nel quale può venir immessa una corrente elettrica di 60 volts costituente lo stimolo incondizionato e da un palo (P.) attraverso il quale il ratto può aggrapparsi e salire alla piattaforma superiore (P.S.) evitando lo shock elettrico. Nelle normali condizioni il ratto preventivamente addestrato risponde allo stimolo condizionato della suoneria (S.) e fugge lungo il palo evitando il successivo shock elettrico. Al palo è avvolta una spirale nella quale vien fatta passare una corrente di 60 volts negli intervalli tra un suono e l'altro del campanello al fine di evitare fughe fuori tempo. La suoneria e l'immissione della corrente nella griglia e nel palo vengono comandati da una scatola di comando (C.S.) che durante l'esperimento viene convenientemente allontanata dall'apparecchio perché il ratto non sia influenzato dai movimenti dell'operatore. A sinistra della figura, il chimografo dove cinque penne permettono la registrazione automatica dei comandi (suoneria e immissione della corrente nella griglia) e delle reazioni dell'animale in esperimento. A tal fine le tre penne superiori sono collegate, attraverso appositi relais elettronici (R.E.) alle cellule fotoelettriche C 1, C 2, C 3, poste di fronte alle rispettive sorgenti di luce infrarossa, che segnalano l'interruzione del raggio dovuta al passaggio dell'animale.

le penne elettromagnetiche scriventi. Pertanto, conoscendo la velocità alla quale gira il chimografo, è possibile misurare esattamente il ritardo con cui il ratto passa davanti alle singole cellule fotoelettriche nel corso dell'esperimento o addirittura il mancato passaggio.

TECNICHE DI ADDESTRAMENTO.

Questo metodo consente pertanto di raccogliere una documentazione grafica sulle varie fasi dell'addestramento dell'animale, sull'influenza del sesso, dell'età e del peso, sulla sua capacità muscolare, il senso di orientamento e il coordinamento dei gesti al fine del raggiungimento dello scopo e infine la capacità discriminativa tra la fuga come reazione istintiva e l'esecuzione di un esercizio fatto di una precisa successione di movimenti.

E' stata fatta anche una accurata scelta preliminare nella massa dei ratti bianchi albinici tipo Wistar a nostra disposizione portando all'addestramento quegli individui che già ad un primo sommario esame mostravano di non temere l'operatore e un certo interesse per tutto quanto si svolgeva loro d'intorno. Nella pratica si rileva come sia importante familiarizzare il ratto coll'ambiente e l'operatore, ciò che si ottiene generalmente associando le sedute di prova con la distribuzione di cibo ed evitando l'impiego di qualsiasi costrizione, di pinze o altro. In generale si provvedeva ad aiutare l'animale nella prima fase della preparazione ponendolo sul palo al suono del campanello e spingendolo a salire lungo la pertica fino alla piattaforma superiore. I migliori risultati si sono ottenuti adoperando ratti dal peso di 200-300 grammi. Il sesso non ha mostrato avere particolare importanza, tuttavia nelle nostre ricerche sono stati usati, questa volta, solo individui di sesso maschile al fine di eliminare eventuali interferenze del ciclo estrale.

In queste condizioni di addestramento si è ottenuta una alta percentuale, dall'80 al 90%, di ratti in grado di eseguire perfettamente l'esercizio e raggiungere, al suono del campanello, la piattaforma superiore con una arrampicata rapida e regolare.

Adoperando animali così allenati è stato possibile condurre uno studio accurato sull'azione dei farmaci attraverso prove sovrapponibili e facilmente ripetibili, sia che i vari farmaci venissero sperimentati su uno stesso ratto, sia che lo stesso prodotto venisse esaminato nei suoi effetti su animali diversi.

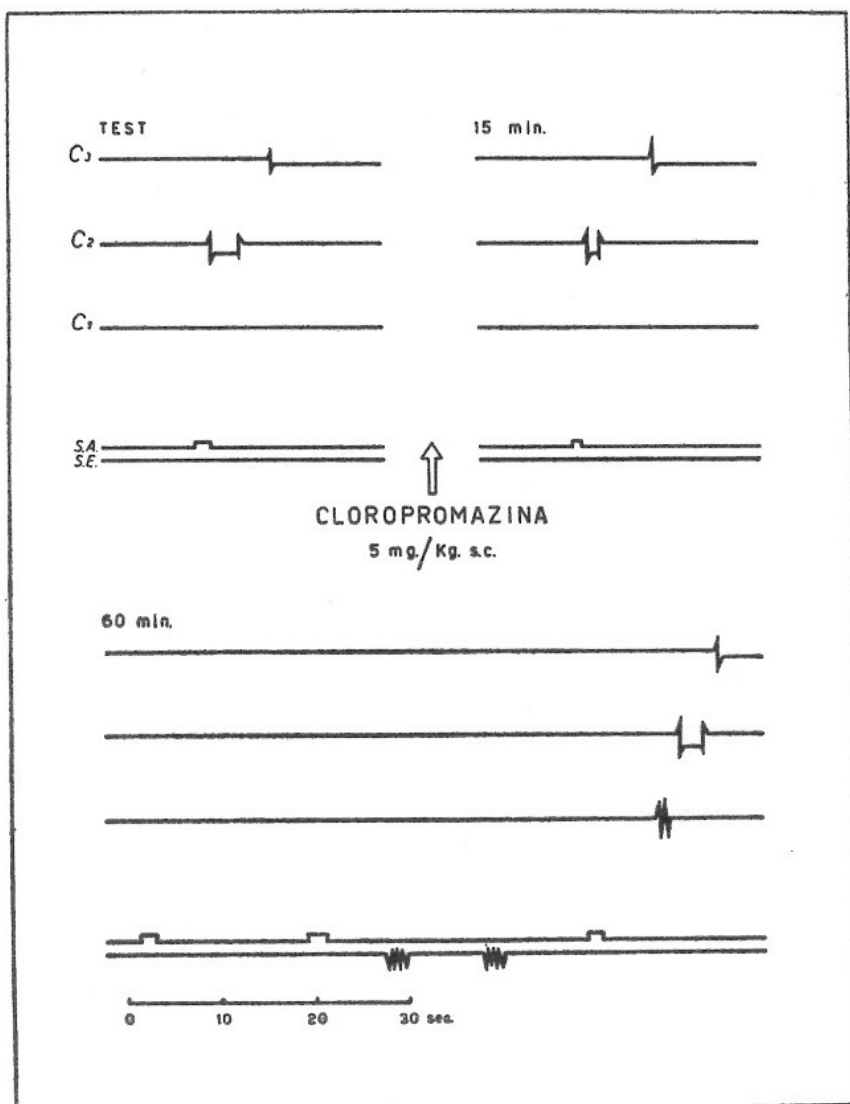


Fig. 2. - Effetto di una dose di 5 mg/kg s.c. di clorpromazina nel ratto condizionato alla « pole climbing response ». Ratto albino Wistar ♂ gr. 300 S.E., tracciato della penna collegata con lo shock elettrico, S.A., tracciato della penna collegata con lo stimolo acustico (campanello), C 1, C 2, C 3, tracciato delle penne collegate rispettivamente colle cellule fotoelettriche corrispondenti (vedi fig. 1). Al suono del campanello nella prova test il ratto supera di un balzo la prima cellula fotoelettrica che pertanto non registra il passaggio e raggiunge in 8 secondi la piattaforma superiore corrispondente alla cellula C 3; dopo 15 minuti la reazione ha un ritardo e la piattaforma viene raggiunta solo in 12, 7/10; dopo 60 minuti due stimoli acustici e due elettrici restano inefficaci, il secondo degli stimoli elettrici per altro risveglia la risposta condizionata e al suono del campanello l'animale sale rapidamente raggiungendo il piano superiore in 8 secondi (un secondo meno della prova test).

PROVE FARMACOLOGICHE.

Come è stato già dimostrato da vari autori, i ratti addestrati a rispondere con un complesso comportamento a uno o più stimoli, rappresentano un ottimo materiale per lo studio degli effetti esercitati dai vari tipi di farmaci.

Nel nostro studio sono stati esaminati gli effetti di vari tranquillanti, della morfina e di alcuni barbiturici. In particolare il metodo da noi descritto ci ha consentito di ottenere graficamente:

1) dati sul tempo di reazione dell'animale allo stimolo condizionato o allo stimolo incondizionato quando il primo era stato soppresso;

2) dati sulla regolarità della velocità di arrampicata, distinguendo la caduta da eventuale rinuncia dell'animale al proseguimento della ascesa;

3) dati sulle modificazioni indotte dai farmaci sul riflesso di fuga, la sua abolizione o la sostituzione con altri atteggiamenti di difesa;

4) dati sul tono muscolare.

I risultati ottenuti sono venuti a portare una ulteriore conferma alle nostre precedenti ricerche (⁵, ⁶) e un nuovo sostegno alla tesi di quanti affermano la necessità di una classificazione dei farmaci tranquillanti secondo le loro proprietà farmacologiche (⁷, ⁸).

Il raffronto tra i tracciati ottenuti mediante l'impiego dei barbiturici e della morfina hanno inoltre confermato l'opportunità di tener distinti i tranquillanti dagli ipnotici e dagli stupefacenti giacché i farmaci che rientrano sotto i singoli gruppi sono capaci di modificare il comportamento del ratto condizionato in modo del tutto caratteristico.

I farmaci studiati sono stati: la morfina, il pentobarbital: 5-etil-5-(1-metil-butil) barbiturato di sodio; il meprobamato: 2-metil-2-n-propil-1,3-propandiolo dicarbammato; l'idrossizina: 1-(p-clorobenzidril)-4 [2' (2''-idrossietossi)etil] piperazina; la reserpina: trimetossibenzilreserpato; la cloropromazina: 3-cloro-10 (3'-dimetilammino-n-propil) fenotiazina; la promazina: 10 (3'-dimetilammino-n-propil) fenotiazina; la perfenazina: 3-cloro-10 [3'-1''-ossietil-4-piperazinil]-propil fenotiazina e la benactizina: benzilato del 2-dimetilamminoetil cloridrato.

1) *Morfina*. - Il prodotto è stato somministrato per via s.c. alla dose di 2 mg/kg, dose ottimale secondo i vari autori per ottenere l'effetto specifico senza effetti secondari. Nei primi trenta minuti si è no-

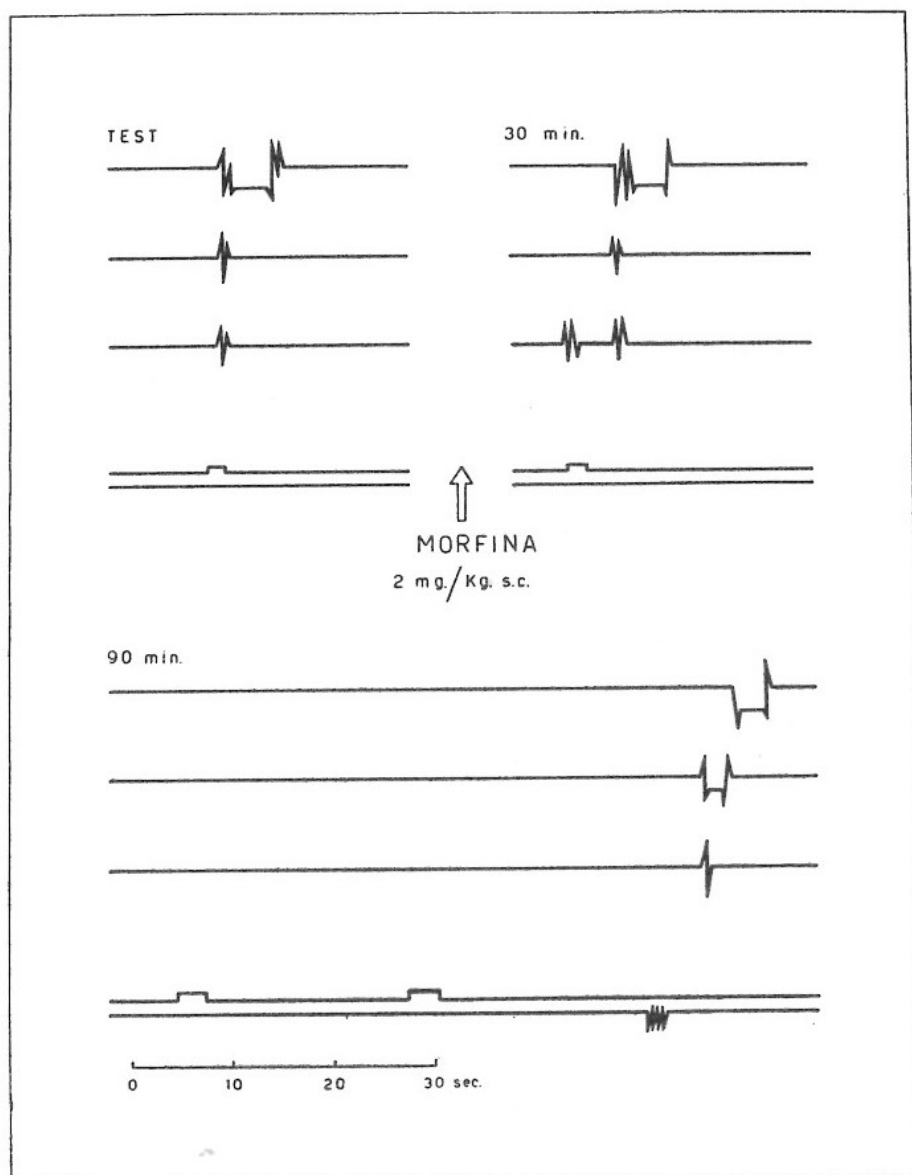


Fig. 3. - Effetto di una dose di 2 mg/kg di morfina s.c. nel ratto condizionato alla « pole climbing response ». - Ratto albino Wistar ♂ gr. 250. Al suono del campanello nella prova test il ratto raggiunge il piano superiore in 2, 7/10 di secondo; dopo 30 minuti stato di leggera eccitazione, al campanello tenta di aggrapparsi al palo, ma lo slancio lo fa ricadere, riparte immediatamente raggiungendo la piattaforma nel medesimo tempo della prova test; a 90 minuti due suoni di campanello restano inefficaci, ma allo shock elettrico la reazione è immediata e il passaggio alla prima cellula si effettua ad un tempo inferiore alla prova test (7/10 di secondo contro 1 secondo e 7/10). Per l'ordine delle penne vedi fig. 2.

tato il caratteristico stato di eccitamento che si scatenava al suono del campanello provocando una reazione di fuga non ben coordinata tanto che sovente il ratto non riusciva ad aggrapparsi al palo ma vi batteva violentemente contro cadendo per contraccolpo sulla griglia, ma riprendendosi immediatamente e salendo con rapidità anche superiore a quella della prova test. Nei minuti successivi seguiva allo stato di eccitazione uno stato di calma in cui l'animale manteneva un atteggiamento normale, ma il riflesso condizionato era abolito mentre persisteva, valido, il riflesso allo shock elettrico tanto che al novantesimo minuto dall'inizio dell'esperimento la velocità di salita al segnale incondizionato superava di 5/10 di secondo la risposta allo stimolo condizionato della prova test.

2) *Pentobarbital*. - Il barbiturico è stato somministrato in dosi variabili da 10 a 50 mg/kg. La dose di 20 mg/kg via s.c. è risultata la migliore per ottenere un effetto che non fosse nettamente ipnotico. Infatti da i quindici minuti fino ai centocinquanta l'animale appare assolutamente normale per quanto concerne il suo comportamento. Già al quindicesimo minuto per altro il ratto è decondizionato ai due stimoli, e tale rimane fino al trentesimo-sessantesimo minuto. Poi ricompare il riflesso allo stimolo incondizionato ma la risposta ha un ritardo di 8/10 di secondo e la piattaforma superiore viene raggiunta in 3-5 secondi contro i 2/10-5/10 di secondo della prova test.

3) *Tranquillanti*.

a) non decondizionanti:

I) *Meprobamato*. - Nessuna dose del farmaco da 10 a 200 mg/kg iniettata per via s.c. ha decondizionato l'animale anche se ad alte dosi i suoi movimenti apparivano impacciati e lenti. Somministrando 100 mg/kg si è notato un progressivo allungarsi del tempo di reazione allo stimolo acustico. Dal veloce passaggio alla seconda cellula fotoelettrica della prova test di 1 secondo e 7/10 si passa successivamente a 6 secondi e 7/10 dopo un'ora dalla somministrazione del farmaco, a 10 secondi a un'ora e mezza e a 16 secondi e 2/10 dopo due ore. Per altro la forza per l'arrampicata viene meno e ad un'ora e mezza l'animale cade pesantemente sul piano della gabbia dopo aver raggiunto l'altezza di 60 cm. senza fare il minimo tentativo di difesa.

II) *Idrossizina*. - Il farmaco presenta una azione caratteristica che varia al variare delle dosi. Infatti a 10 mg/kg non si è notato decondi-

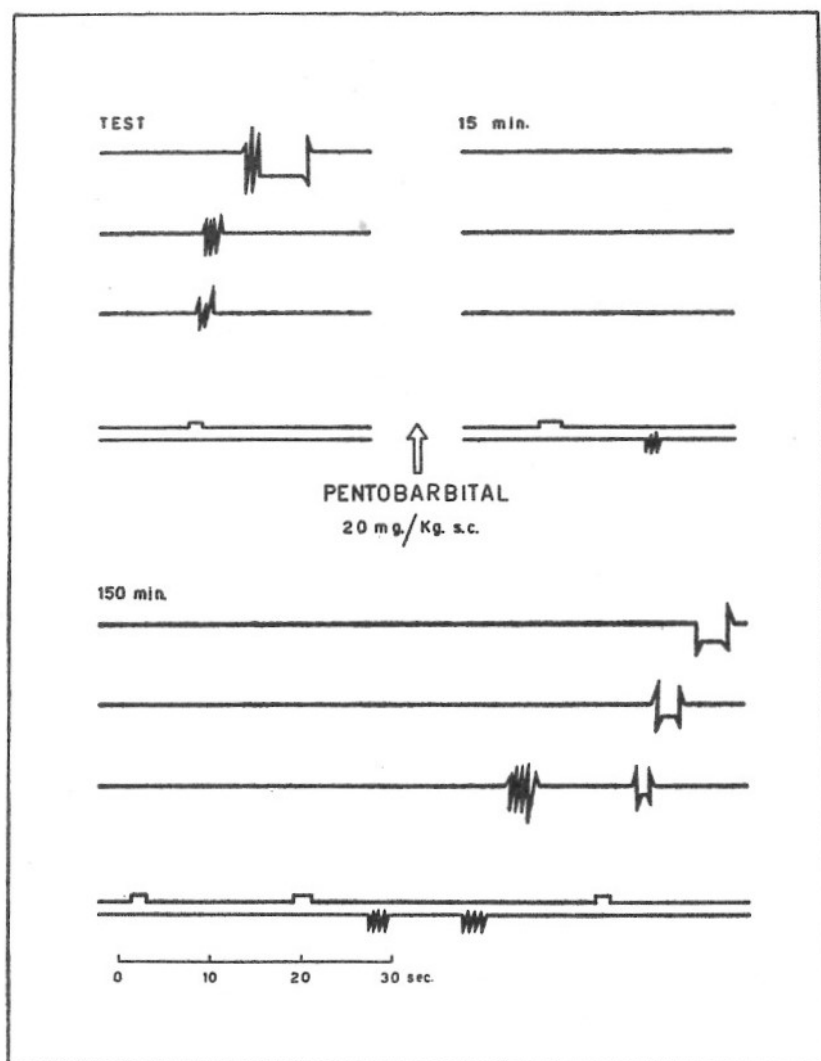


Fig. 4. - Effetto di una dose di 20 mg/kg di pentobarbital s.c. nel ratto condizionato alla « pole climbing response ». - Ratto albino Wistar ♂ gr. 280. Al suono del campanello ascesa veloce, la piattaforma superiore viene raggiunta in 3 secondi e 7/10, a 15 minuti scomparsa della reazione sia allo stimolo condizionato che all'incondizionato; dopo 150 minuti lo shock elettrico è parzialmente efficace, il ratto si aggrappa al palo in segno di istintiva difesa, ma solo il campanello lo induce a salire alla piattaforma superiore che viene raggiunta in un tempo solo leggermente superiore a quello della prova test. Per l'ordine delle penne vedi fig. 2.

zionamento e solo un leggero ritardo nella risposta allo stimolo condizionato. Aumentando le dosi, a 100 mg/kg la risposta allo stimolo condizionato non è stata ben chiara. Il ratto si aggrappa al palo, a volte tenta di salire, a volte si limita ad assumere l'atteggiamento di fuga: altre

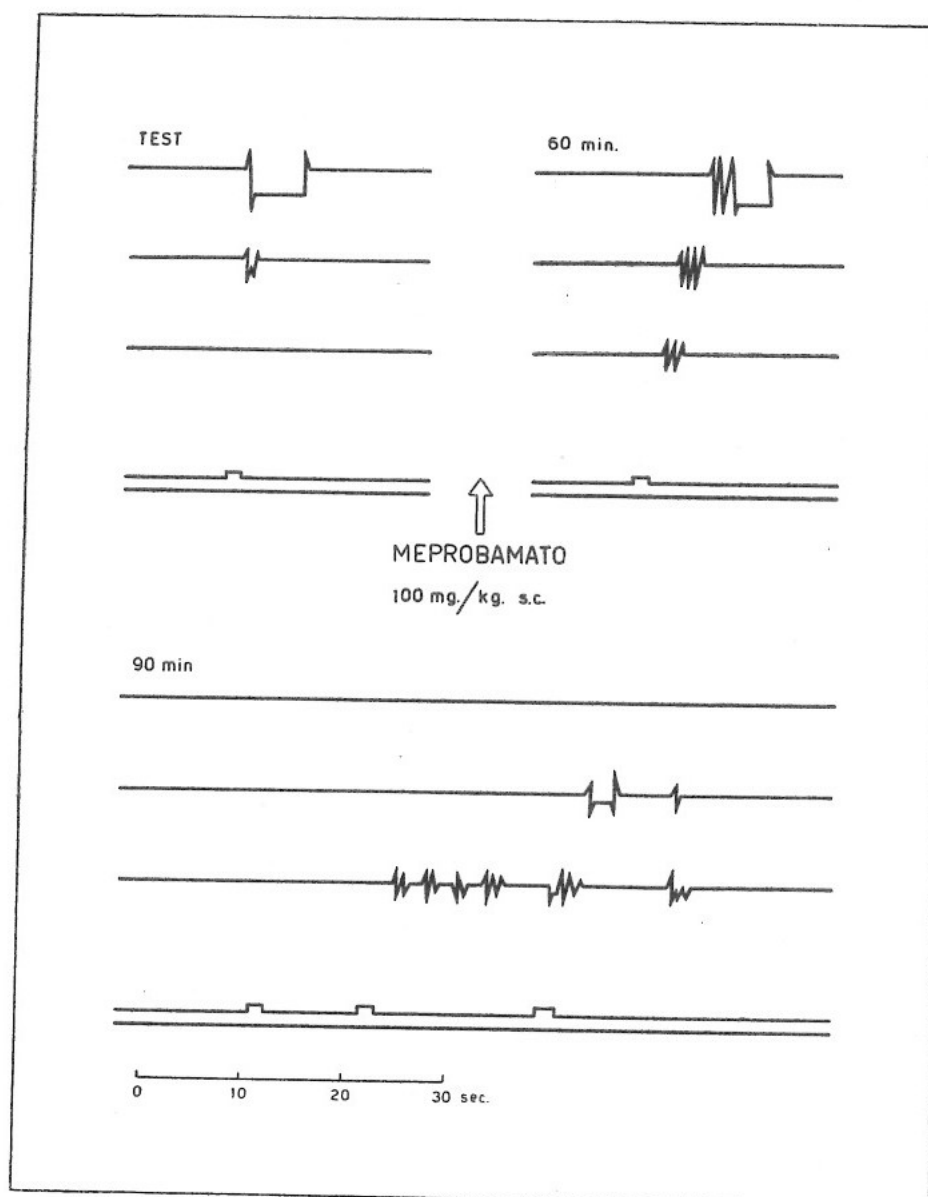


Fig. 5. - Effetto di una dose di 100 mg/kg s.c. di meprobamato nel ratto condizionato alla « pole climbing response ». - Ratto albino Wistar ♂ gr. 300. Al suono del campanello nella prova test il ratto supera il livello della prima cellula fotoelettrica e raggiunge la sommità in 3 secondi e 7/10. Dopo 60 minuti dalla somministrazione del prodotto la velocità di salita diminuisce, il passaggio alla prima cellula avviene a 1 secondo e 5/10, alla seconda a 6 secondi e 7/10 e la piattaforma è raggiunta in 18 secondi. A 90 minuti il suono del campanello fa sì che il ratto salga lentamente, raggiunge il livello della seconda cellula in 10 secondi, la supera lentamente e poi fallisce la presa e cade (passaggi contemporanei alla seconda e prima cellula). Per l'ordine delle penne vedi fig. 2.

volte sale a sbalzi sul palo con andatura incerta per una evidente ipotonìa muscolare.

b) decondizionanti da indifferenza verso l'ambiente:

I) *Reserpina*. - Il farmaco è stato somministrato alla dose di 0,5 mg/kg sotto cute in quanto è stato notato che 1 mg/kg pur dando risultati molto evidenti conduceva sovente a morte l'animale dopo uno o due giorni, il che ci ha fatto supporre che altri fattori potessero entrare in gioco. Al contrario la dose di 0,5 mg/kg non ha mostrato effetti tossici mentre ha dato un chiaro quadro dell'azione della reserpina. Dopo una prima fase di silenzio che va da 90 a 120 minuti, durante il quale qualche individuo ha dato anche segni di maggior prontezza nella reazione allo stimolo condizionato, è comparso il decondizionamento pur restando pronta la risposta allo stimolo incondizionato tanto che la reazione che seguiva lo shock elettrico non differiva per il tempo, da quella della prova test. L'effetto del prodotto è apparso anche a questa dose di lunga durata e a volte la perdita del riflesso condizionato si è protratta per 6-10 ore.

II) *Cloropromazina*. - Anche con questo nuovo metodo sono stati confermati i dati riguardanti l'effetto della cloropromazina sul condizionamento del ratto resi noti da COURVOISIER (³). Alla dose di 1 mg/kg già si nota la perdita del riflesso condizionato, ma per altro il miglior andamento della prova si ha con 5 mg/kg. A questa dose si osserva un progressivo ritardo del ratto a rispondere con la fuga al suono del campanello. Dal passaggio a 2 secondi della prova test si sale a 10 al quindicesimo minuto e a 16 e 2/10 al quarantacinquesimo. Dopo un'ora compare la perdita del riflesso condizionato e incondizionato o meglio si nota una caratteristica del farmaco che è quella di consentire la reversibilità dell'azione. Infatti uno stimolo nuovo, come un solletico sul dorso o sul muso, fa ricomparire il riflesso condizionato e lo stesso shock elettrico che permane inefficace di per sé, ha il potere di risvegliare il riflesso condizionato al punto che al successivo suono del campanello la velocità di fuga raggiunge sovente i valori della prova test confermando il persistere di una forza muscolare intatta.

III) *Promazina*. - Un effetto sulla capacità muscolare sembra invece caratterizzare la promazina. Pur constatandosi il fenomeno descritto a proposito della cloropromazina circa la ricomparsa, in seguito allo shock elettrico, del riflesso condizionato, sovente il ratto arrivato a 60-70 cm cade sul piano lasciandosi scivolare lungo il palo o anche a

volte discendendo volontariamente dal punto raggiunto. Il massimo effetto si raggiunge tra i 150-180 minuti, quando anche lo shock elettrico resta in alcuni individui privo di risultato.

IV) *Perfenazina*. - Il farmaco somministrato alla dose di 2 mg/kg via s.c. porta rapidamente alla abolizione del riflesso condizionato e incondizionato che è totale a un'ora e mezza - due ore. La dose di 1 mg/kg si è mostrata scarsamente attiva e quella di 5 mg/kg sub tossica. Anche per la perfenazina come per la promazina appare una componente muscolare nello svolgimento della salita. Infatti mentre si nota una risposta anche più pronta tra i 30 e i 60 minuti tanto che si passa da 2 secondi e 5/10 a 1 secondo e mezzo, vi è un ritardo nella seconda parte del tragitto verso la piattaforma superiore che nella prova test viene raggiunta in 3 secondi e 5/10 mentre a 60 minuti si arriva a 6 secondi e 2/10.

c) decondizionanti da dissociazione dall'ambiente.

Benactizina. - Alla dose di 50 mg/kg la reazione è stata della stessa natura di quella precedentemente descritta (5). L'animale ha mostrato il più vivo interesse per la gabbia e al suono del campanello ha cominciato a spiccare balzi in alto lungo le pareti della gabbia senza mai dirigersi verso il palo. Anche lo shock elettrico lo ha sorpreso dolorosamente. L'animale si agita nella gabbia, continua a esplorare e a tentare la via delle pareti per salire in alto senza mai riuscire a raggiungere la giusta via.

DISCUSSIONE.

Le modifiche alla tecnica della « pole climbing response » da noi proposta e descritta ha consentito di approfondire l'esame delle reazioni dell'animale dandoci un documento registrato graficamente dello svolgimento delle prove. Il numero dei grafici raccolti e il loro accurato confronto ci ha consentito di poter ricostruire con precisione l'andamento dell'esperimento anche a distanza di giorni dalla prova effettuata.

Si può senz'altro riconoscere come una precisa registrazione abbia permesso di ritrovare, adoperando i vari farmaci, i risultati precedentemente da noi descritti impiegando il metodo originale di COURVOISIER (5), risultati che ben si accordavano con quelli ottenuti da COURVOISIER (3) e COOK (4) per la cloropromazina, BRADY (2), WEISKRANZ (9), MILLER (10) e SIDMAN (11) per la reserpina, LEVIS (12) per l'idrossizina,

JACOBSEN ⁽¹³⁾ per la benactizina e BERGER per il meprobamato, la reserpina ⁽¹⁴⁾ e la benactizina ⁽¹⁵⁾.

In oltre, il particolare addestramento ci ha consentito di ottenere un'alta sensibilità degli animali ai farmaci e di impiegare nelle nostre ricerche dosi vicine o coincidenti a quelle cliniche.

Da un attento esame dei dati raccolti, se da un lato abbiamo visto confermata la suddivisione da noi già proposta tra i tranquillanti capaci di inibire il riflesso condizionato e quelli che questo riflesso non inibiscono, dall'altro lato abbiamo notato che anche tra i decondizionanti vi sono delle notevoli differenze.

Degno di nota ci appare ad esempio il decondizionamento ottenuto con la reserpina che ha carattere irreversibile per tutto il tempo che dura l'azione del prodotto, di fronte a quello ottenuto con la cloropromazina che ha un carattere di instabilità e può essere nuovamente instaurato da altri stimoli e dallo stesso shock elettrico. D'altra parte, mentre per la cloropromazina non possiamo notare una variazione del tono muscolare in quanto la reazione efficace, anche quella risvegliata da uno stimolo estraneo o dallo shock elettrico si svolge con successioni di tempo non diverse da quelle della prova di test, nel caso della promazina abbiamo notato sovente la caduta dell'animale durante la salita per il palo o la sua volontaria rinuncia a proseguire. Lo stesso vale per la perfenazina che ha mostrato una attività decondizionante superiore a quella della cloropromazina unita ad una riduzione della velocità di arrampicata e a più frequenti abbandoni volontari della salita da parte del ratto.

Per i tranquillanti decondizionanti da dissociazione dall'ambiente la benactizina ha riconfermato i dati distintivi dai farmaci del primo gruppo come già era stato da noi notato ⁽⁵⁾.

Nei confronti della morfina i tranquillanti di qualunque gruppo hanno mostrato una caratteristica differenziazione. Il rapido decondizionamento seguito alla somministrazione di morfina, ma la veloce fuga del ratto allo stimolo incondizionato, che supera sovente per il tempo di effettuazione la prova test, non è stata riscontrata nei farmaci tranquillanti esaminati con il preciso tipo di addestramento descritto.

Il pentobarbital a sua volta ha mostrato caratteristiche proprie quasi cioè una forma di passaggio tra l'azione della morfina e quella della cloropromazina. Infatti la scomparsa del riflesso condizionato non è mai stata chiara e la fuga davanti allo shock elettrico si è limitata al semplice aggrapparsi dell'animale al palo. Da questa posizione, che in mancanza di altri interventi veniva mantenuta a lungo, il ratto si muoveva solo ad un successivo suono del campanello.

In sintesi cioè potremmo dire che la scomparsa del riflesso condizionato è totale nella morfina, ma in questo caso lo shock elettrico risveglia il ricordo dell'esercizio da compiere per cui il ratto raggiunge il piano superiore e che nel caso della cloropromazina il decondizionamento ritorna in seguito allo shock elettrico inefficace di per sé a provocare la fuga del ratto, mentre nel caso del pentobarbital si ha una istintiva reazione di difesa dell'animale che si aggrappa al palo senza condurre a termine l'esercizio, ciò che invece compie riudendo il suono del campanello.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica Terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) SKINNER B. F. - The behavior of organisms. New York (1938).
- (²) BRADY J. V. e HUNT H. F. - J. Psychol., 40: 343 (1955).
- (³) COURVOISIER J., FOURNEL R., DUCROT R., KOLSKY M. e KOETSCHET P. - Arch. Int. Pharmacodyn., 92: 305 (1952).
- (⁴) COOK L. e WERDLEY E. - Ann. New York Ac. Sci., 66: 740 (1957).
- (⁵) GATTI G. L. - Psychotic Drugs, 135 (1957).
- (⁶) BOVET D. e GATTI G. L. - Clin. Ter., 13: 475 (1957).
- (⁷) BERGER F. M. - Ann. New York Ac. Sci., 67: 685 (1957).
- (⁸) Psychoterapeutic Drugs. Report of Council. J.A.M.A., 166: 1040 (1958).
- (⁹) WEISKRANZ L. e WILSON W. A. - Science, 123: 1116 (1956).
- (¹⁰) MILLER N. E. - Ann. New York Ac. Sci., 65: 349 (1956).
- (¹¹) SIDMAN M. - Ann. New York Ac. Sci., 65: 282 (1956).
- (¹²) LEVIS S., PREAT J., BEERSAERTS J., DAUBY J., BEELEN L. e BAUGNEIT V. - Arch. Int. Pharmacodyn., 109: 127 (1957).
- (¹³) JACOBSEN E. e SONNE E. - Acta Pharmacol. Toxicol., 11: 135 (1955).
- (¹⁴) BERGER F. M., HENDLEY C. D. e LYNES T. E. - Feder. Proc., 15: 400 (1956).
- (¹⁵) BERGER F. M., HENDLEY C. D. e LINES T. E. - Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 92: 563 (1956).

Direttore responsabile: Prof. DOMENICO MAROTTA

Reg. Stampa - Trib. di Roma n. 1534 del 14 luglio 1956