
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

FRANCESCO ROBUSTELLI

Azione della nicotina sull'apprendimento del ratto nel labirinto

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 34 (1963), n.6, p.
703–709.*

Accademia Nazionale dei Lincei

http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1963_8_34_6_703_0

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Psicofarmacologia. — *Azione della nicotina sull'apprendimento del ratto nel labirinto.* Nota di FRANCESCO ROBUSTELLI, presentata (*) dal Socio D. BOVET.

Gli studi finora eseguiti sul ratto con la tecnica del labirinto hanno condotto a conclusioni negative, o almeno dubbie, per quel che riguarda l'azione della nicotina.

Esperimenti su ratti trattati con inalazioni di fumo di tabacco sono stati eseguiti da Phillips [16] e Pechstein e Reynolds [14]. Nel primo caso non è stata messa in luce alcuna differenza fra le prestazioni degli animali di controllo e quelle degli animali trattati. Nel secondo caso, piccole quantità di fumo nell'aria inspirata avrebbero accelerato l'apprendimento mentre quantità maggiori avrebbero avuto un effetto contrario. La differenza, però, non risultava statisticamente significativa.

L'uso di inalazioni di fumo di tabacco, comunque, presenta l'inconveniente di non permettere di misurare l'esatta quantità di nicotina inalata né di studiarne isolatamente l'azione, dato che nel tabacco sono presenti anche numerose altre sostanze.

Gli esperimenti sull'effetto della nicotina somministrata per via parenterale, d'altronde, sono stati effettuati solo su ratti già addestrati.

Macht et al. [11, 12] non hanno rilevato alcuna azione con dosi fino a 0,015 mg di tartrato di nicotina per 100 g di peso corporeo, mentre con dosi superiori hanno messo in luce un effetto negativo sulle prestazioni in un labirinto circolare.

Essenberg [5, 6, 7] ha sottoposto a trattamento prolungato con nicotina dei gruppi di ratti precedentemente addestrati in un labirinto « Lashley III » oppure in un labirinto tipo *closed-field*. Le prestazioni degli animali trattati sono andate progressivamente peggiorando rispetto a quelle dei controlli. Lo stesso autore ha, però, avanzato l'ipotesi che i risultati da lui ottenuti fossero da attribuirsi ad un effetto tossico del lungo trattamento piuttosto che ad una specifica influenza negativa sul processo dell'apprendimento.

Ci è sembrato interessante, pertanto, riprendere lo studio dell'effetto della nicotina con la tecnica del labirinto utilizzando animali non precedentemente addestrati, onde investigare se le piccole dosi hanno un effetto sul processo dell'apprendimento.

MATERIALE E PROCEDIMENTO SPERIMENTALE.

Come labirinto è stato adoperato il « Lashley III » [9], che è composto di 4 corridoi con 8 vicoli ciechi. Ogni corridoio è largo 102 mm, alto 127 mm,

(*) Nella seduta del 13 giugno 1963.

lungo 914 mm, e comunica col corridoio successivo mediante un'apertura che dista 200 mm dal termine del vicino vicolo cieco. Il labirinto è verniciato in grigio e ricoperto da una rete metallica. Sul pavimento sono segnate due linee bianche a una distanza di 51 mm da ambo i lati di ogni apertura. È stato attribuito un errore ogni volta che la testa di un animale ha attraversato le linee bianche situate dalla parte dei vicoli ciechi.

Per l'addestramento preliminare ci siamo serviti di un corridoio diritto, lungo 457 mm, anch'esso verniciato in grigio e coperto dallo stesso tipo di rete metallica. Detto corridoio conduce dallo *starting box* al *goal box* del labirinto.

Gli esperimenti sono stati eseguiti con ratti Wistar albini di sesso maschile. In ogni esperimento gli animali sono stati attribuiti a caso al gruppo di controllo o a quello sperimentale, facendo però in modo che i due gruppi risultassero equivalenti per quel che riguarda l'età. Ai gruppi sperimentali è stata iniettata quotidianamente, per via sottocutanea, nicotina alla dose di 0,2 mg/Kg. Ai gruppi di controllo è stato iniettato lo stesso volume di acqua distillata, per la stessa via. Dopo l'iniezione ogni ratto è stato tenuto isolato in una gabbia per 15 minuti, prima della prova nel labirinto.

I° ESPERIMENTO.

Procedimento. - Gli animali sono stati sottoposti per un periodo di 9 giorni ad un addestramento preliminare. Il primo giorno sono stati privati del cibo. Il secondo giorno sono stati pesati e chiusi per 30 minuti in *box* simili al *goal box* del labirinto in presenza del cibo, costituito da mangime standard per ratti prodotto nell'I.S.S. polverizzato ed imbevuto di latte zuccherato. Il terzo giorno sono rimasti nei *box* per 15 minuti. Nei successivi 6 giorni sono stati sottoposti ad un totale di 15 prove nel corridoio dell'addestramento preliminare (1 prova il quarto giorno, 2 prove il quinto, 3 prove il sesto, settimo, ottavo e nono giorno). I ratti sono stati pesati ogni giorno, prima delle prove, per tutta la durata dell'esperimento ed è stato dato loro cibo supplementare, dopo quello consumato nel *goal box*, in modo da mantenere il loro peso all'85 % del valore che esso aveva il secondo giorno, dopo un periodo di 24 ore di digiuno.

L'addestramento nel labirinto è durato 8 giorni (una prova al giorno).

L'esperimento è stato effettuato 2 volte (A e B), variando la durata del trattamento, come indicato nella Tabella I.

Risultati. - I risultati sono riportati in dettaglio nella Tabella I.

La differenza fra la media degli errori commessi nelle prove 2-8 dagli animali del gruppo sperimentale e la media degli errori commessi nello stesso periodo dagli animali del gruppo di controllo non risulta statisticamente significativa. Osservando però la curva di apprendimento (fig. 1), si nota che nella

TABELLA I.

	Num. di ratti	Errori commessi nelle prove 2-8		Significatività delle differenze fra le medie (test « t » a 2 code)	Numero di animali che hanno raggiunto il criterio costituito da:		
		M	DS		4 percorsi netti in 5 prove consecutive	Un percorso netto l'ultimo giorno	
1° ESPERIMENTO (motivazione: fame)	A	Controlli	11	23,3	11,8	0	1 ^c
		Nicotina	9	21,7	22,8	2	7 ^f
	B	Controlli	11	17,6	8,5	1	4 ^g
		Nicotina	10	12,7	9,2	4	9 ^h
	A + B	Controlli	22	20,4	10,4	1	5 ⁱ
		Nicotina	19	17,0	17,2	6	16 ^l
	C	Controlli	9	20,9	10,6	0 ^a	0 ^m
		Nicotina	8	6,0	3,6	6 ^b	7 ⁿ
	D	Controlli	11	23,6	14,9	1	6
		Nicotina	11	13,7	7,1	5	6
C + D	Controlli	20	22,4	12,9	1 ^c	6 ^o	
	Nicotina	19	10,5	7,0	11 ^d	13 ^p	

L'età degli animali all'inizio dell'addestramento preliminare era: nell'Esp. A 84-93 giorni (media 87,9); nell'Esp. B 71-83 giorni (media 76,6); nell'Esp. C 136-171 giorni (media 144,9) e nell'Esp. D 96-97 giorni (media 96,3).

Nell'Esp. A il trattamento, sia del gruppo sperimentale che del gruppo di controllo, è stato limitato agli 8 giorni del periodo di addestramento. Nell'Esp. B si è iniziato il trattamento 7 giorni prima e negli Esp. C e D 3 giorni prima dell'inizio delle prove nel labirinto.

(*) In questi confronti fra medie il test « t » è stato utilizzato nella forma modificata per il caso di inomogeneità significativa delle varianze: cfr. EDWARDS [4].

(**) Dati i risultati ottenuti nell'Esp. C, si è, per l'Esp. D, formulata un'ipotesi direzionale ($M_{\text{contr.}} - M_{\text{nic.}} = 0$ contro l'ipotesi alternativa $M_{\text{contr.}} - M_{\text{nic.}} > 0$) e si è perciò usato il test « t » ad una sola coda.

$m-n$: $p < 0,001$; $a-b$, $e-f$: $p < 0,01$; $g-h$: $p < 0,05$ (test di Fischer della probabilità esatta).

$i-l$: $p < 0,001$; $c-d$: $p < 0,01$; $o-p$: $p < 0,05$ (test « χ^2 »).

seconda fase del periodo di addestramento, gli animali del gruppo sperimentale hanno fornito prestazioni medie progressivamente superiori a quelle del gruppo di controllo.

Per valutare il livello di prestazione a cui sono giunti i due gruppi alla fine del periodo di addestramento, abbiamo allora considerato il numero di animali che l'ultimo giorno hanno percorso il labirinto senza errori. Si è potuto così mettere in evidenza una differenza statisticamente significativa in favore del gruppo sperimentale.

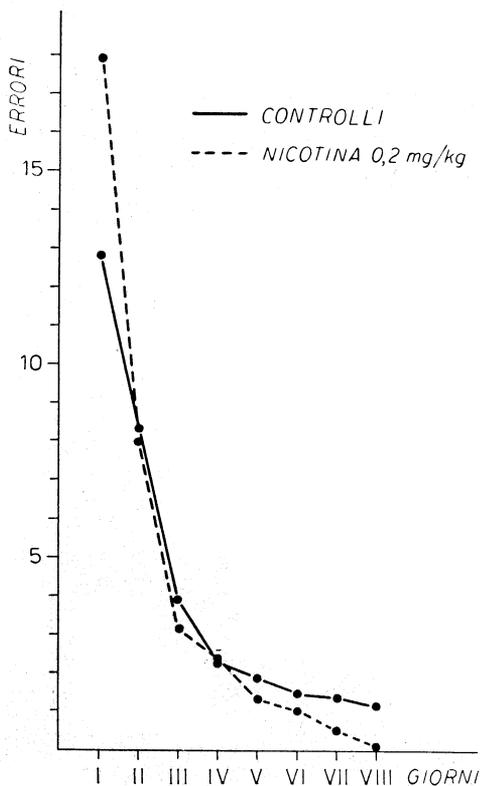


Fig. 1. - Esperimento I (motivazione: fame).

Medie degli errori commessi nelle singole prove dal gruppo di controllo e dal gruppo trattato con nicotina (somma dei risultati ottenuti in A e B).

2° ESPERIMENTO.

Procedimento. - Un secondo esperimento è stato eseguito cambiando la motivazione.

Gli animali sono stati sottoposti per un periodo di 9 giorni ad un addestramento preliminare. Il primo giorno sono stati privati dell'acqua. Il secondo e il terzo giorno sono stati chiusi in *box* in presenza di acqua per rispettivamente 30 e 15 minuti. Nei successivi 6 giorni essi hanno compiuto una prova al giorno nel corridoio dell'addestramento preliminare. Per tutta la

durata dell'esperimento gli animali hanno sempre avuto a disposizione cibo secco, mentre è stata data loro acqua solo per un'ora al giorno, dopo ogni prova. Il peso degli animali si è spontaneamente stabilizzato a circa il 90% del suo valore normale.

L'addestramento nel labirinto è durato 8 giorni (una prova al giorno).

L'esperimento è stato effettuato 2 volte, nelle stesse condizioni (Tabella I, C e D).

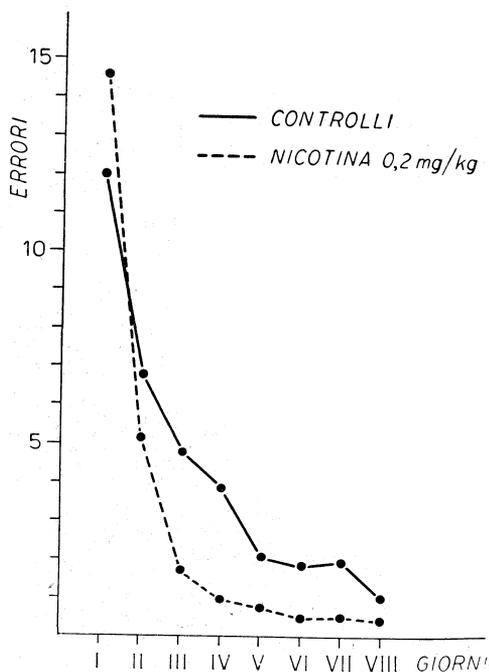


Fig. 2. - Esperimento 2 (motivazione: sete).

Medie degli errori commessi nelle singole prove dal gruppo di controllo e dal gruppo trattato con nicotina (somma dei risultati ottenuti in C e D).

Risultati. - I risultati sono riportati in dettaglio nella Tabella I.

In questo 2° esperimento la differenza fra le prestazioni degli animali trattati e quelle dei controlli appare in modo evidente. Infatti, la media degli errori commessi complessivamente nelle prove 2-8 dagli animali trattati con nicotina risulta significativamente inferiore alla media degli errori commessi nello stesso periodo dagli animali di controllo.

DISCUSSIONE.

I risultati dei due esperimenti dimostrano che la nicotina, alla dose da noi usata, facilita l'apprendimento dei ratti nel labirinto.

Precedenti esperimenti eseguiti nel nostro laboratorio [1] hanno dimostrato che la stessa dose di nicotina facilita nel ratto anche l'acquisizione della reazione condizionata di salvaguardia (evitamento) studiata con un tipo

modificato di gabbia di Warner [2, 3, 8]. Questa concordanza dei risultati ottenuti con le due diverse tecniche è particolarmente interessante alla luce delle conclusioni di un recente studio [17] sulla relazione esistente fra condizionamento di salvaguardia e apprendimento nel labirinto. Questo studio, difatti, non ha messo in evidenza alcuna correlazione fra le prestazioni di ratti addestrati sia nel suddetto tipo modificato di gabbia di Warner sia nel labirinto « Lashley III », suggerendo l'importanza di studiare con tecniche diverse l'azione di una stessa sostanza al fine di definirne adeguatamente le caratteristiche psicofarmacologiche. I nostri risultati concordano anche con quelli ottenuti da Lucomskaja [10, 13], che ha studiato l'acquisizione della reazione condizionata di salvaguardia nei topi.

La limitata facilitazione ottenuta nell'esperimento la cui motivazione era costituita dalla ricerca del cibo, può essere attribuita a due fattori.

In primo luogo, poiché la nicotina diminuisce l'appetito, è possibile che vi sia stata una diminuzione della motivazione negli animali trattati con questa sostanza.

In secondo luogo, occorre prendere in considerazione il fatto che, come dimostrato da Petrinovitch e Bolles [15], differenti tipi di motivazione portano a differenti *pattern* di apprendimento. È pertanto possibile che un farmaco, pur non avendo un effetto diretto sulla motivazione, agisca però diversamente sugli specifici *pattern* di apprendimento determinati dalle diverse motivazioni

BIBLIOGRAFIA.

- [1] BOVET D., BIGNAMI G. e ROBUSTELLI F., *Action de la nicotine sur le conditionnement à la réaction d'évitement chez le Rat*, « Comptes rendus Ac. Sci. (Paris) », 256, 778-780 (1963).
- [2] BOVET D., GATTI G. L. e FRANK M., *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. Sup. Sanità », 1, 127-138 (1961).
- [3] BOVET D., GATTI G. L., PECORI-GIRALDI J. e FRANK M., *Méthode d'enregistrement des réactions conditionnées de fuite dans la cage de Warner. Dispositif de programmation permettant l'établissement de courbes d'apprentissage et de rétention chez le rat*, in *Neuro-psychopharmacology*, vol. 2 (Ed.: E. Rothlin), Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1961, 143-146.
- [4] EDWARDS A. L., *Statistical methods for the behavioral sciences*. New York 1961, 273-274.
- [5] ESSENBERG J. M., *The effect of nicotine on maze learning ability of albino rats*, « Fed. Proc. », 7, 31-32 (1948).
- [6] ESSENBERG J. M., *The effect of nicotine on maze behavior of albino rats*, « J. Psychol. », 37, 291-295 (1954).
- [7] ESSENBERG J. M., *The deterioration of intelligence of albino rats chronically poisoned by nicotine*, « J. Psychol. », 40, 209-213 (1955).
- [8] FRANK M., BOVET D. e GATTI G. L., *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. Sup. Sanità », 1, 139-152 (1961).
- [9] LASHLEY K. S., *Brain mechanism and intelligence*, Chicago, Univ. Chicago Press, 1929.
- [10] LUCOMSKAJA N. JA., in *Physiologitscheskaja Rol acetilcholina i isiskanije novykh lekarstvennyh veschestv*, Leningrado 1957, 73-79.

-
- [11] MACHT D. I. e BLOOM W., *Comparative study of ethanol, caffeine and nicotine on behavior of albino rats*, « Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. », 18, 99-100 (1920-21).
- [12] MACHT D. I., BLOOM W. e GIU CHING TING, *Comparative study of ethanol, caffeine and nicotine on the behavior of rats in a maze*, « Amer. J. Physiol. », 56, 264-272 (1921).
- [13] MICHELSON M. J., *Pharmacological evidences of the role of acetylcholine in the higher nervous activity of man and animals*, « *Activita nervosa superior*, Praga », 3-2, 140-147 (1961).
- [14] PECHSTEIN L. A. e REYNOLDS W. R., *The effect of tobacco smoke on the growth and learning behavior of the albino rat and its progeny*, « J. Comp. Psychol. », 24, 459-469 (1937).
- [15] PETRINOVICH L. e BOLLES R., *Deprivation states and behavioral attributes*, « J. comp. physiol. Psychol. », 47, 450-453 (1954).
- [16] PHILLIPS H. C., *The immediate effect of tobacco smoke on the learning ability of albino rats*, « J. Comp. Psychol. », 24, 471-486 (1937).
- [17] ROBUSTELLI F., MCGAUGH J. L. e BOVET D., *Relationship between avoidance conditioning and maze learning*, « Psychol. Rep. » (in corso di pubblicazione).